

**Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

**MIACALCIC 200 i.e./odmerek pršilo za nos, raztopina**

(sintetični lososov kalcitonin)

## 1. IME ZDRAVILA

Miacalcic 200 i.e./odmerek pršilo za nos, raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina je sintetični lososov kalcitonin (generično ime kalcitonin).

En odmerek (vpih) pršila za nos Miacalcic vsebuje 200 i. e. sintetičnega lososovega kalcitonina.

En ml raztopine pršila za nos vsebuje 2200 i. e. sintetičnega lososovega kalcitonina.

Ena internacionalna enota (= i.e.) ustreza približno 0,2 mikrogramoma zdravilne učinkovine sintetičnega lososovega kalcitonina.

En odmerek (vpih) pršila za nos Miacalcic vsebuje 0.009 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

pršilo za nos, raztopina

bistra brezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Miacalcic je indicirano za:

- zdravljenje dokazane pomenopavzne osteoporoze z namenom, da bi se zmanjšala nevarnost zlomov vretenc. Zmanjšanja zlomov kolka niso dokazali.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Miacalcic je priporočljivo odmerjati izmenično v obe nosnici.

Priporočeno odmerjanje intranazalnega kalcitonina za zdravljenje dokazane pomenopavzne osteoporoze je 200 i.e. enkrat na dan.

Uporabo intranazalnega kalcitonina priporočamo skupaj z zadostnim vnosom kalcija in vitamina D. Zdravljenje naj bo dolgoročno (glejte poglavje 5.1).

### **Uporaba pri starejših bolnikih in pri bolnikih z okvarami jeter ali ledvic**

Izkušnje z uporabo kalcitonina pri starejših bolnikih ne kažejo nobenih dokazov zmanjšane tolerance ali potreb po spreminjanju odmerjanja. Isto velja za bolnike s spremenjenim delovanjem jeter ali ledvic.

### **Pediatrična populacija**

Ni dovolj dokazov, ki bi podpirali uporabo lososovega kalcitonina v stanjih, povezanih z osteoporozo pri otrocih in mladostnikih. Uporaba lososovega kalcitonina pri otrocih in mladostnikih od 0 do 18 let zato ni priporočljiva.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino sintetični lososov kalcitonin ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 6.1).

Kalcitonin je kontraindiciran tudi pri bolnikih s hipokalcemijo.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti pregled nosu in v primeru težav z nosom naj se zdravljenje ne začne. Če nastane težka ulceracija nosne sluznice (na primer penetracija pod sluznico ali povezava s hudo krvavitvijo), je treba intranazalni kalcitonin ukiniti. V primeru blage ulceracije je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler se razjeda ne zaceli.

Ker je kalcitonin peptid, obstaja možnost sistemskih alergijskih reakcij in pri bolnikih, ki dobivajo intranazalni kalcitonin, poročajo o reakcijah alergijske vrste, med drugim tudi o posameznih primerih anafilaktičnega šoka. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na občutljivost za lososov kalcitonin, je pred zdravljenjem z zdravilom Miacalcic treba razmisliti o kožnem testiranju z razredčeno sterilno raztopino iz ampule zdravila Miacalcic.

Pomožna snov benzalkonijev klorid je dražeča snov in lahko povzroči kožne reakcije.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba kalcitonina in litija lahko povzroča znižanje koncentracij litija v plazmi. Morda je potrebno prilagoditi odmerek litija.

### 4.6 Nosečnost in dojenje

Ker je intranazalni kalcitonin indiciran pri ženskah v pomenopavzi, na nosečnicah raziskav niso opravili. Vendar raziskave na živalih niso pokazale nikakršnega embriotoksičnega ali teratogenega potenciala. Kaže, da lososov kalcitonin pri živalih ne prehaja skozi placentarno bariero. Zdravila Miacalcic ne smete uporabljati med nosečnostjo.

Ni znano, ali se lososov kalcitonin pri ženskah izloča v materino mleko. Pri živalih so pokazali, da lososov kalcitonin zmanjšuje nastajanje mleka in da se izloča v mleko. Doječe matere ne smejo uporabljati zdravila Miacalcic.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Intranazalni kalcitonin lahko povzroči utrujenost, vrtoglavost in motnje vida (glejte poglavje 4.8), kar lahko otopi bolnikovo reagiranje. Zato je treba bolnike posvariti, da lahko pride do teh učinkov in naj v tem primeru ne vozijo in ne upravljajo strojev.

### 4.8 Neželeni učinki

*Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po skupinah glede na pogostost, najpogostejši najprej, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).*

**Preglednica 1**

<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti:	glavobol, vrtoglavost, motnje okušanja
<b>Očesne bolezni</b>	
občasni:	motnje vida
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
zelo pogosti:	bolečine v nosu, nazalna kongestija, nazalni edem, kihanje, nahod, izsušenost nosu, alergični rinitis, draženje v nosu, neprijeten vonj iz nosu, eritem nosne sluznice, odrgnine sluznice
pogosti:	krvavitev iz nosu, vnetje sinusov, ulcerativni rinitis, vnetje žrela
občasni:	kašelj
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti:	navzea, driska, bolečine v trebuhu
občasni:	bruhanje
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
redki:	generaliziran izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
pogosti:	bolečina v sklepih
občasni:	mišično-skeletne bolečine
<b>Žilne bolezni</b>	
pogosti:	zardevanje
občasni:	visok krvni tlak
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
pogosti:	utrujenost
občasni:	gripi podobni simptomi, edemi (edem obraza, periferni edemi in generalizirani edemi)
redki:	srbenje
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
redki:	preobčutljivost
zelo redki:	anafilaktične in anafilaktoidne reakcije, anafilaktični šok

**Neželene reakcije zdravila iz spontanah poročanj in primeri iz literature (neznana pogostnost)**

Reakcija, ki sledi, je bila ugotovljena po prihodu zdravila na trg in iz pregleda literature. Ker so o tej neželeni reakciji zdravila poročali prostovoljno, iz populacije neznane velikosti, ni mogoče zanesljivo trditi o pogostnosti pojavljanja, zato je pogostnost opredeljena kot neznana.

**Bolezni živčevja:** tremor.

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Znano je, da so navzea, bruhanje, zardevanje in vrtoglavost pri parenteralni aplikaciji kalcitonina odvisni od odmerka. Posamezne odmerke (do 10.000 i.e.) lososovega kalcitonina dajejo parenteralno brez neželenih učinkov, razen navzeje in bruhanja, in eksacerbacij farmakoloških učinkov. Zato bi lahko pričakovali, da bi se takšni učinki lahko pojavili v zvezi s prevelikim odmerkom intranazalnega kalcitonina. Vendar pa so dajali intranazalni kalcitonin v odmerku do 1600 i.e. v obliki enega samega odmerka in tri dni v odmerku do 800 i.e. na dan, ne da bi prišlo do kakšnega resnega neželenega učinka. Če se pojavijo simptomi prevelikega odmerjanja, naj bo zdravljenje simptomatsko.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za uravnavanje homeostaze kalcija, oznaka ATC: H05BA01

Kalcitonin je kalciotropen hormon, ki z neposrednim delovanjem na osteoklaste zavira resorpcijo kosti. Lososov kalcitonin z zaviranjem osteoklastne aktivnosti preko svojih specifičnih receptorjev zmanjšuje resorpcijo kosti.

Kalcitonin izrazito zmanjšuje pregrajevanje kosti v razmerah pospešene resorpcije kosti, na primer pri osteoporozi.

S histomorfometričnimi raziskavami kosti tako pri človeku kot pri živalih so dokazali, da kalcitonin ne povzroča pomanjkljive mineralizacije.

V farmakoloških raziskavah se je izkazalo, da kalcitonin v živalskih modelih deluje protibolečinsko.

Intranazalni kalcitonin povzroča pri ljudeh klinično pomemben biološki odziv, ki se kaže kot zvečano izločanje kalcija, fosforja in natrija v urinu (z zmanjšanjem njihove reabsorpcije v ledvičnih tubulih) in zmanjšano izločanje hidroksiprolina v urinu. Dolgotrajna uporaba intranazalnega kalcitonina pomembno zave biokemijske markerje kostne pregradnje, kot so serumski C-telopeptid (sCTX) in skeletni izoenzimi alkalne fosfataze.

Intranazalni kalcitonin povzroči statistično značilno 1 do 2-odstotno zvečanje mineralne gostote kosti (KMG) ledvene hrbtenice, ki se pokaže v prvem letu in traja do 5 let. KMG kolka ostane nespremenjena.

V 5-letnem preskusu na ženskah v pomenopavzi (raziskava PROOF) je uporaba 200 i.e. intranazalnega lososovega kalcitonina za 33 % zmanjšala relativno tveganje nastanka vertebralnih fraktur. Relativno tveganje razvoja vertebralnih fraktur v primerjavi s placebom (zdravljenje samo z vitaminom D in kalcijem) pri vseh bolnicah, zdravljenih z odmerkom 200 i.e. na dan, je bilo 0,67 (95-odstotni interval zaupanja: 0,47-0,97). Absolutno tveganje nastanka vertebralnih fraktur v 5 letih se je zmanjšalo s 25,9 % v skupini s placebom na 17,8 % v skupini z 200 i.e. Zmanjšanja zlomov kolka niso dokazali.

Priporočeno odmerjanje intranazalnega lososovega kalcitonina za zdravljenje dokazane pomenopavzne osteoporoze je 200 i.e. enkrat na dan. Večji odmerki niso bili učinkovitejši.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Intranazalni kalcitonin se hitro absorbira skozi nosno sluznico, največje plazemske koncentracije doseže v prvi uri po aplikaciji (mediana okrog 10 minut).

Odmerki, večji od priporočenega, povzročijo višje koncentracije v krvi (kot kaže zvečanje AUC), relativna biološka uporabnost pa se ne poveča. Tako kot pri drugih polipeptidnih hormonih je spremljanje plazemskih koncentracij lososovega kalcitonina skoraj brez pomena, ker le-te ne napovedujejo neposredno terapevtskega odziva. Zato je treba delovanje kalcitonina ocenjevati s kliničnimi parametri učinkovitosti.

### Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 30 do 40 % tega zdravila.

### Izločanje

Izračunali so, da je razpolovni čas izločanja iz telesa približno 20 minut, pri uporabi več zaporednih odmerkov niso opazili nobenih znakov kopičenja.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na laboratorijskih živalih so opravili običajne raziskave dolgoročne toksičnosti, razmnoževanja, mutagenosti in kancerogenosti.

Opice so dobro prenašale 26-tedensko vsakodnevno intranazalno aplikacijo placeba, ki je vseboval 0,01 % benzalkonijevega klorida, oziroma visokih odmerkov formulacije s kalcitoninom in 0,01 % benzalkonijevim kloridom. Z zdravljenjem povezanih sprememb v dihalih niso opažali. Pri psih, ki so prejeli lososov kalcitonin z 0,01 % benzalkonijevega klorida z vsakodnevno intranazalno aplikacijo 4 tedne, niso odkrili nobenega s tem povezanega nenormalnega izvida nosne votline oziroma dihal. Zdravilo Miacalcic z 0,01 % benzalkonijevega klorida ni spremenil frekvence ciliarnega gibanja v nosu niti pri budrah niti pri bolnikih s Pagetovo boleznijo v času zdravljenja 4 tednov oziroma 6 mesecev.

Lososov kalcitonin nima embriotoksičnega, teratogenega in mutagenega potenciala.

Pri podganah, ki so jim 1 leto dajali sintetični lososov kalcitonin, poročajo o zvečani pogostosti hipofiznih adenomov. To velja za učinek, značilen za vrsto, ki nima kliničnega pomena.

Lososov kalcitonin ne prehaja skozi posteljično pregrado.

Pri doječih živalih, ki so dobile kalcitonin, so opazili zmanjšano nastajanje mleka. Kalcitonin se izloča v mleko.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid  
natrijev klorid  
klorovodikova kislina  
prečiščena voda

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvi uporabi morate zdravilo porabiti v enem mesecu.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred prvo uporabo shranjujte zdravilo v hladilniku (2°C in 8° C). Ne zamrzujte. Po prvi uporabi zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25°C, vendar ga morate porabiti v enem mesecu. Pršilnik shranjujte v pokončnem položaju.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pršilnik je sestavljen iz stekleničke iz neobarvanega stekla (steklo tipa I) in pršilnega mehanizma, katerega sestavni del je tudi samodejni mehanizem za odmerjanje in štetje odmerkov na sprožilu pršilnika.

Pakiranje vsebuje eno stekleničko z 2 ml raztopine pršila za nos skupaj z odmerno črpalko, ki zagotavlja vsaj 14 odmerkov (vpihov) po 200 i.e.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pršilo pustite pri sobni temperaturi približno 15 minut, da se pršilnik in raztopina ogrejeta do sobne temperature.

Pršilnik je treba pred prvo uporabo pripraviti: stekleničko držite v pokončnem položaju in odstranite zaščitno zaporko. Sprožilo pršilnega ventila pritisnite navzdol, da zaslišite klik in to ponovite še dvakrat. Po prvem kliku se bosta v okencu števca pokazali bela in rdeča črta, po drugem kliku bela in po tretjem kliku zelena črta. Zdaj je pršilnik pripravljen za uporabo.

Glavo nagnite nekoliko naprej, pršilnik držite pokonci, nosni nastavek vstavite v nosnico in stisnite sprožilo pršilnega ventila, medtem pa rahlo vdihnite skozi nos. Na mehanizmu za štetje odmerkov se pokaže številka 1.

Pršilo razpršite v nosnico, nato pa nekajkrat močno vdihnite skozi nos, da bi preprečili izlitje zdravila. Takoj potem, ko ste vzeli zdravilo, si ne smete brisati nosu.

Če vam je zdravnik predpisal večji dnevni odmerek, zdravilo na enak način vdihnite skozi drugo nosnico.

Po uporabi pršilnik spet pokrijte z zaščitno zaporko.

En pršilnik vsebuje vsaj 14 odmerkov pršila, mogoče pa še 2 dodatna odmerka. Številka, ki se po vsakem stisku sprožila spremeni, označuje, koliko odmerkov je že porabljenih. Po 16. odmerku se pokaže oznaka rdeče barve in mehanizem sprožila se zaskoči. V steklenički običajno ostane nekaj raztopine, kar je normalno.

Če se mehanizem zaskoči pred štirinajstim odmerkom, morate močneje stisniti sprožilo. Ne smete uporabljati nobenih ostrih predmetov.

Izgubo raztopine preprečite tako, da pršilnik shranjujete ali prenašate v pokončnem položaju. Izogibajte se velikim temperaturnim spremembam in stresanju pršilnika.

Pršilnik med uporabo shranjujte pri sobni temperaturi. Če zdravila ne porabite v enem mesecu, ga vrnite v lekarno.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

### **Dodatne informacije**

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Novartis Pharma Services Inc.

Podružnica v Sloveniji  
Verovškova ulica 57  
SI-1000 Ljubljana.

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-561/10

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

04.01.1999/31.03.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29.11.2011