

**Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

**Miacalcic 100 i.e./ml raztopina za injiciranje ali infundiranje**

(sintetični lososov kalcitonin)

## **1. IME ZDRAVILA**

Miacalcic 100 i.e./ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Učinkovina je sintetični lososov kalcitonin.

En ml raztopine vsebuje 100 i.e. sintetičnega lososovega kalcitonina.

Ena mednarodna enota (= i.e.) ustreza okrog 0,2 mikrograma sintetičnega lososovega kalcitonina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje ali infundiranje

bistra brezbarvna raztopina

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Preprečevanje akutne izgube kostne mase zaradi nenadne imobilizacije, na primer pri bolnikih z nedavnimi zlomi kosti zaradi osteoporoze.

Za zdravljenje Pagetove bolezni, vendar samo pri bolnikih, pri katerih ne pride do odziva na druge vrste zdravljenja oziroma druge vrste zdravljenja za njih niso primerne, na primer pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Zdravljenje hiperkalcemije zaradi maligne bolezni.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Za subkutano injekcijo, intramuskularno injekcijo ali intravensko infuzijo pri osebah, starejših od 18 let.

Zdravilo Miacalcic lahko dajemo zvečer, da zmanjšamo pogostost navzee ali bruhanja, ki se lahko pojavi, posebno ob uvedbi zdravljenja.

Zaradi dokazov o povečanem tveganju za maligne bolezni in dolgoročni uporabi kalcitonina (glejte poglavje 4.4), je treba trajanje zdravljenja pri vseh indikacijah omejiti na najkrajše možno obdobje in uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek.

*Preprečevanje akutne izgube kostne mase zaradi nenadne imobilizacije, na primer pri bolnikih z nedavnimi zlomi kosti zaradi osteoporoze:*

Priporočeni odmerek je 100 i.e. na dan ali 50 i.e. dvakrat na dan, in sicer subkutano ali intramuskularno. V začetku remobilizacije bolnika je mogoče odmerek znižati na 50 i.e. na dan. Priporočeno trajanje zdravljenja je 2 tedna, v nobenem primeru pa naj zdravljenje ne traja več kot 4 tedne, ker je dolgotrajna uporaba kalcitonina povezana s povečanim tveganjem za razvoj malignih bolezni.

*Pagetova bolezen:*

Priporočeni odmerek je 100 i.e. na dan, in sicer subkutano ali intramuskularno, vendar je tudi pri shemi z najnižjim odmerjanjem 50 i.e. trikrat na teden prišlo do kliničnega in biokemijskega izboljšanja. Odmerjanje je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika. Ko pride do odziva in simptomi pri bolniku izzvenijo, je treba zdravljenje prekiniti. Trajanje zdravljenja naj običajno ne bi preseglo 3 mesecev zaradi dokazov o povečanem tveganju za maligne bolezni ob dolgoročni uporabi kalcitonina. V izjemnih okoliščinah, na primer pri bolnikih z grozečim patološkim zlomom, je zdravljenje mogoče podaljšati do najdaljšega priporočenega trajanja 6 mesecev.

Pri teh bolnikih je morda potrebno razmisliti o periodičnem ponovnem zdravljenju in upoštevati možne koristi in dokaze o povečanem tveganju za maligne bolezni in dolgoročno uporabo kalcitonina (glejte poglavje 4.4).

Učinek kalcitonina je mogoče spremljati z meritvami ustreznih označevalcev kostne premene, kot so alkalna fosfataza v serumu ali hidroksiprolin ali deoksipridinolin v urinu.

*Hiperkalcemija zaradi malignih bolezni:*

Priporočeni začetni odmerek je 100 i.e. na 6 do 8 ur s subkutano ali intramuskularno injekcijo. Poleg tega lahko zdravilo Miacalcic dajemo po vnaprejšnji rehidraciji z intravensko injekcijo.

Če odziv čez en dan ali dva dni ni zadovoljiv, lahko odmerek zvečamo do največ 400 i.e. vsakih 6 do 8 ur. Pri težkih ali nujnih primerih smemo uporabiti intravensko infuzijo z največ 10 i.e./kg telesne mase v 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml, infuzija pa mora teči vsaj 6 ur (glejte poglavje 6.6).

*Subkutana aplikacija*

V primeru subkutane aplikacije naj bolniki dobijo natančna navodila o uporabi zdravila s strani zdravnika oziroma medicinske sestre.

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

Izkušnje z uporabo kalcitonina pri starejših bolnikih ne kažejo nobenih dokazov zmanjšane tolerance ali potreb po spremenjenem odmerjanju. Enako velja za bolnike s spremenjenim delovanjem jeter. Presnovni očistek pri bolnikih s končnim stadijem odpovedi ledvic je mnogo manjši kot pri zdravih preiskovancih. Vendar klinični pomen te ugotovitve ni znan (glejte poglavje 5.2).

**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 na zdravilno učinkovino sintetični lososov kalcitonin ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 4.4, 4.8 in 6.1).

Kalcitonin je kontraindiciran pri bolnikih s hipokalcemijo.

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ker je kalcitonin peptid, obstaja možnost sistemskih alergijskih reakcij in pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Miacalcic, so poročali o reakcijah alergijskega tipa, med drugim tudi o posameznih primerih anafilaktičnega šoka. Take reakcije je treba razlikovati od generalizirane ali splošne rdečice, ki je pogost ne-alergičen učinek kalcitonina (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na preobčutljivost za lososov kalcitonin, je treba razmisliti o kožnem testiranju z razredčeno sterilno raztopino iz ampule zdravila Miacalcic pred zdravljenjem z zdravilom Miacalcic.

Analize podatkov randomiziranih kontroliranih preskušanj pri bolnikih z osteoartritisom in osteoporozo kažejo, da je uporaba kalcitonina povezana s statistično značilnim povečanjem tveganja za raka v primerjavi s tveganjem pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V teh preskušanjih se je pokazalo, da je bilo pri bolnikih, ki so prejeli kalcitonin, absolutno tveganje za razvoj raka povečano, in sicer je bilo pri dolgotrajnem zdravljenju za od 0,7 do 2,4 % večje kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V teh preskušanjih so bolniki prejeli zdravilo v peroralni ali intranazalni obliki, vendar obstaja precejšnja verjetnost, da je tovrstno tveganje povečano tudi pri subkutanem, intramuskularnem in intravenskem odmerjanju, zlasti če gre za dolgotrajno uporabo, saj je pričakovana sistemska izpostavljenost zdravilu pri teh bolnikih večja kot pri uporabi drugih oblik zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

Po vbrizganju kalcitonina, posebno ob uvedbi zdravljenja pri bolnikih z nenormalno veliko hitrostjo pregrajevanja kosti, se lahko koncentracija serumskega kalcija prehodno zniža na vrednosti, manjše od normalnih. Ta učinek se zmanjša, ko se zmanjša osteoklastna aktivnost. Vendar moramo biti pazljivi pri bolnikih, ki jih sočasno zdravimo s kardialnimi glikozidi ali blokatorji kalcijevih kanalčkov. Spričo dejstva, da se učinki teh zdravil lahko spremenijo zaradi sprememb koncentracij celičnih elektrolitov, bo mogoče potrebno prilagoditi odmerjanje teh zdravil.

Uporaba kalcitonina v kombinaciji z difosfonati lahko povzroči aditiven učinek zniževanja kalcija.

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

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Pri nosečnicah kalcitonina niso proučevali. V nosečnosti smemo kalcitonin uporabljati samo, če ima zdravnik zdravljenje za absolutno bistveno.

Pri živalih so pokazali, da lososov kalcitonin zmanjša laktacijo in da se izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Zato med zdravljenjem dojenja ne priporočamo.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Kalcitonin v injekcijah 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**

Navzeo z bruhanjem ali brez njega opažajo pri približno 10 % bolnikov, zdravljenih s kalcitoninom. Učinek je očitnejši ob uvedbi zdravljenja in se pri nadaljni uporabi ali pri zmanjšanju odmerka navadno zmanjša ali izgine. Po potrebi lahko damo sredstvo proti bruhanju. Navzea in/ali bruhanje sta manj pogosta, če zdravilo vbrizgamo zvečer in na poln želodec.

*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>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	
pogosti:	maligne bolezni (pri dolgotrajni uporabi)
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti:	vrtočlavost, glavobol, motnje okušanja
<b>Očesne bolezni</b>	
občasni:	motnje vida
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti:	navzea, driska, bolečine v trebuhu
občasni:	bruhanje
<b>Bolezni sečil</b>	
redki:	poliurija
<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:	reakcija na mestu injiciranja, 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 vrtočlavost pri parenteralni aplikaciji zdravila Miacalcic odvisni od odmerka. Posamezne odmerke (do 10.000 i.e.) lososovega kalcitonina za injiciranje vbrizgavajo brez neželenih učinkov, razen navzeje, bruhanja in eksacerbacij farmakoloških učinkov.

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

Pokazali so, da so farmakološke lastnosti sintetičnega in rekombinantnega peptida kakovostno in količinsko enakovredne.

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.

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

Kalcitonin izrazito zmanjšuje pregrajevanje kosti v razmerah pospešene resorpcije kosti, na primer pri Pagetovi bolezni in pri akutni izgubi kostne mase zaradi nenadne imobilizacije.

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

Tako pri zdravih prostovoljcih kot pri bolnikih s kostnimi boleznimi, na primer s Pagetovo boleznijo in osteoporozo, opažajo po zdravljenju s kalcitoninom zmanjšanje resorpcije kosti, sodeč po zmanjšanju hidroksiprolina in deoksipiridinolina v urinu.

Kalcitonin povzroča zniževanje kalcija tako preko zmanjšanja izplavljanja kalcija iz kosti v zunajcelično tekočino kot tudi z zaviranjem reabsorpcije kalcija v ledvičnih tubulih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

*Splošne značilnosti zdravilne učinkovine*

### **Absorpcija**

Lososov kalcitonin se hitro absorbira in odstrani iz telesa. Razpolovni čas absorpcije (10-15 minut) je kratek. Najvišje koncentracije v plazmi se dosežejo v prvi uri po injiciranju. Po subkutani aplikaciji doseže največje vrednosti v plazmi po približno 23 minutah.

### **Porazdelitev**

Na plazemske beljakovine se ga veže 30 do 40 %.

### **Presnova**

Raziskave na živalih so pokazale, da se kalcitonin po parenteralni uporabi primarno presnavlja s proteolizo v ledvicah. Presnovki nimajo specifične biološke aktivnosti kalcitonina. Biološka uporabnost po subkutanem in intramuskularnem injiciranju pri ljudeh je velika in pri teh dveh poteh uporabe podobna (71 % oziroma 66 %).

### **Izločanje**

Razpolovni čas izločanja je po intramuskularni aplikaciji približno 1 ura, po subkutani aplikaciji pa med 1 in 1,5 ure. Lososov kalcitonin se razgrajuje primarno in skoraj izključno v ledvicah, pri čemer nastajajo farmakološko neaktivni fragmenti molekule. Zato je pri bolnikih v končnem stadiju ledvične odpovedi presnovni očistek mnogo manjši kot pri zdravih preiskovancih. Klinični pomen te ugotovitve pa ni znan.

*Značilnosti pri bolnikih*

Med subkutanim odmerkom kalcitonina in najvišjimi plazemskimi koncentracijami je povezava. Po parenteralni uporabi 100 i.e. kalcitonina so najvišje plazemske koncentracije med 200 in 400 pg/ml. Višje koncentracije v krvi utegnejo biti povezane z zvečano pogostostjo navzee in bruhanja.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

koncentrirana očetna kislina (ledocet)  
natrijev acetat trihidrat  
natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Steklenih vsebnikov ali vsebnikov iz trde plastike ne smete uporabljati.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

Ko ampule odprete, jih morate porabiti takoj in jih ne smete hraniti, ker ne vsebujejo sredstva za konzerviranje.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2°C in 8°C). Ne zamrzujte.

Rok uporabnosti raztopine po odprtju ampule: glejte poglavje 6.3 Rok uporabnosti.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 5 ampulami iz neobarvanega stekla (steklo vrste I).

Ena ampula vsebuje 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

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

Pred uporabo morate ampule z zdravilom Miacalcic vizualno pregledati. Če raztopina ni bistra in brezbarvna ali če vsebuje kakršnekoli delce, oziroma če so ampule poškodovane, raztopine ne smete uporabiti.

Za pripravo raztopine za infundiranje uporabite raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml. Raztopino za infundiranje je potrebno pripraviti neposredno pred uporabo in sicer v mehkih PVC vrečkah za infuzijske raztopine. Steklenih vsebnikov ter vsebnikov iz trde plastike ne smete uporabiti.

Ampule z zdravilom Miacalcic so namenjene samo za enkratno uporabo. Neuporabljenega zdravila ne smete hraniti, ampak ga morate zavreči v skladu z lokalnimi predpisi. Pred injiciranjem naj raztopina zdravila Miacalcic doseže sobno temperaturo.

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Nemčija

#### **Dodatne informacije**

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo proizvajalca:

Novartis Pharma Services Inc.  
Podružnica v Sloveniji  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana.

#### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

5363-I-562/10

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

30.06.1994/31.03.2010

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. 05. 2013