

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Miacalcic 100 I.U. injekce,  
injekční a infuzní roztok.

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml injekčního roztoku obsahuje calcitoninum salmonis syntheticum 100 IU (syntetický lososí kalcitonin), kde jedna IU odpovídá 0,167 mikrogramům léčivé substance.

Miacalcic v podstatě neobsahuje sodík, viz bod 4.4.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční a infuzní roztok.  
Miacalcic 100 I.U. injekce je čirý, bezbarvý vodný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence akutní ztráty kostní tkáně způsobené náhlou imobilizací, např. u pacientů s nedávnou osteoporotickou zlomeninou.

K léčbě Pagetovy choroby, pouze u pacientů, kteří neodpovídají na alternativní léčbu, nebo u kterých tato léčba není vhodná, např. pacienti s těžkým poškozením funkce ledvin.

Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Aby se snížil výskyt nauzey nebo zvracení, které se mohou vyskytnout především při zahájení léčby, může být lososí kalcitonin aplikován před spaním.

Kvůli spojení zvýšeného rizika vzniku nádorových onemocnění a dlouhodobého užívání kalcitoninu (viz bod 4.4) by měla být délka léčby ve všech indikacích limitována na co nejkratší možnou dobu a na použití minimální účinné dávky.

*Prevence akutní ztráty kostní tkáně způsobené náhlou imobilizací, např. u pacientů s nedávnou osteoporotickou zlomeninou*

Doporučená dávka je 100 IU jednou denně nebo 50 IU dvakrát denně podávaná subkutánně nebo intramuskulárně. Při zahájení remobilizace může být dávka snížena na 50 IU jednou denně. Doporučená délka léčby je 2 týdny a neměla by v žádném případě překročit 4 týdny kvůli spojení zvýšeného rizika vzniku nádorových onemocnění a dlouhodobého užívání kalcitoninu.

### *Pagetova choroba*

Doporučená dávka je 100 IU denně podávaná subkutánně nebo intramuskulárně. Klinického i biochemického zlepšení však bylo dosaženo i při minimálním dávkovacím režimu 50 IU 3krát za týden. Dávkování je třeba upravit podle individuální potřeby pacienta. Léčbu je třeba ukončit, jakmile na ni pacient zareaguje a příznaky onemocnění vymizí. Délka léčby nemá normálně překročit 3 měsíce kvůli spojení zvýšeného rizika vzniku nádorových onemocnění s dlouhodobým užíváním kalcitoninu. Za výjimečných okolností, např. u pacientů s hrozící patologickou frakturou, může být délka léčby prodloužena až na doporučené maximum 6 měsíců.

U těchto pacientů může být zváženo pravidelné přeléčení, a je třeba vzít v úvahu potenciální přínos léčby a spojení zvýšeného rizika vzniku nádorových onemocnění a dlouhodobého užívání kalcitoninu (viz bod 4.4).

Účinek kalcitoninu může být monitorován měřením vhodných markerů přestavby kostí, např. alkalické fosfatázy séra, hydroxyprolinu nebo deoxypyridinolinu v moči.

### *Hyperkalcemie vyvolaná nádorovým onemocněním:*

Doporučená zahajovací dávka je 100 IU každých 6 až 8 hodin formou subkutánní nebo intramuskulární injekce. Navíc může být lososí kalcitonin, po předchozí rehydrataci, podáván intravenózně. Pokud po jednom nebo dvou dnech léčby není terapeutická odpověď dostačující, může být dávka zvýšena až na maximální dávku 400 IU každých 6 až 8 hodin. V závažných nebo naléhavých případech může být pomalou, nejméně 6 hodin trvající, intravenózní kapénkovou infuzí podáno 10 IU/kg tělesné hmotnosti v 500 ml 0,9% chloridu sodného. Vzhledem k tomu, že je lososí kalcitonin peptid, může se vyskytnout adsorpce na infuzní set z umělé hmoty. Tím může být snížena celková podaná dávka pacientovi. Doporučuje se, především v časně fázi léčby, často monitorovat klinickou a laboratorní odpověď, včetně stanovování hladiny kalcia v séru. Dávkování Miacalcicu by mělo být upraveno individuálně, podle specifické potřeby pacienta.

### **Starší pacienti a pacienti se zhoršenou funkcí jater a ledvin**

Zkušenosti s užitím kalcitoninu u starších pacientů neprokázaly sníženou toleranci nebo nutnost úpravy dávkovacího režimu. Totéž se týká pacientů se změněnou funkcí jater. Metabolická clearance je u pacientů v konečném stadiu renálního selhání mnohem nižší než u zdravých jedinců. Avšak klinický význam těchto nálezů není znám (viz bod 5.2).

### **Děti**

Nejsou k dispozici dostačující data pro použití lososího kalcitoninu při onemocněních spojených s dětskou osteoporózou. Z tohoto důvodu není použití lososího kalcitoninu u dětí (0-18 let) doporučeno.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Kalcitonin je také kontraindikován u pacientů s hypokalcemií.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Vzhledem k tomu, že kalcitonin je peptid, existuje u pacientů užívajících kalcitonin možnost systémové alergické reakce a reakcí alergického typu, včetně ojedinělých případů anafylaktického šoku, které byly popsány u pacientů užívajících kalcitonin. Tyto reakce musí být odlišeny od generalizovaných nebo lokálních návalů horka, což jsou běžné ne-alergické účinky kalcitoninu. U pacientů s podezřením na přecitlivělost na kalcitonin by měly být před léčbou kalcitoninem provedeny kožní testy.

Miacalcic 100 I.U. injekce obsahuje méně než 23 mg sodíku v 1 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Analýzy randomizovaných kontrolovaných klinických studií, vedených u pacientů s osteoartritidou a osteoporózou prokázaly, že kalcitonin je spojený se statisticky významným zvýšením rizika vzniku nádoru v porovnání s pacienty, léčenými placebem. Tyto klinické studie prokázaly zvýšení absolutního rizika

vzniku nádoru u pacientů léčených kalcitoninem, v porovnání s placebem, které kolísalo mezi 0,7 % a 2,4 %, v souvislosti s dlouhodobou léčbou. Mortalita z důvodu nádoru byla v těchto studiích také vyšší u pacientů léčených kalcitoninem, i když vycházíme z malého počtu případů, což může signalizovat zvýšené riziko vzniku nádoru závislé na léčbě. Pacienti v těchto studiích byli léčeni perorálními nebo intranazálními přípravky, je ale pravděpodobné, že zvýšené riziko se týká také subkutánního, intramuskulárního nebo intravenózního podání kalcitoninu, zejména při dlouhodobém užívání, protože se očekává, že systémová expozice kalcitoninu je u těchto pacientů vyšší než u ostatních lékových forem.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hladiny kalcia v séru mohou být po aplikaci kalcitoninu přechodně sníženy až k normálním hodnotám, zejména při zahájení léčby u pacientů s abnormálně vysokou rychlostí přestavby kostí. Pokud je osteoklastická aktivita snížena, je tento účinek oslaben. U pacientů, kteří jsou současně léčeni srdečními glykosidy nebo blokátory kalciových kanálů, je nutná zvýšená opatrnost. Dávkování těchto léků může vyžadovat úpravu dávky, protože jejich účinky mohou být modifikovány změnami nitrobuňkové koncentrace elektrolytů.

Podávání kalcitoninu současně s bisfosfonáty může mít aditivní účinek na snížení hladiny kalcia.

Současné podávání kalcitoninu a lithia může mít za následek snížení koncentrace lithia v plazmě. Úprava dávky lithia může být nutná.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

Podávání kalcitoninu těhotným ženám nebylo studováno. Kalcitonin by měl být užíván během těhotenství pouze v případě, že je léčba lékařem považována za absolutně nezbytnou.

Není známo, zda je lososí kalcitonin vylučován do mateřského mléka. U zvířat bylo prokázáno, že lososí kalcitonin tlumí laktaci a je vylučován do mléka (viz bod 5.3). Proto se během léčby kalcitoninem nedoporučuje kojit.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky Miacalcicu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Miacalcic může působit únavu, závratě a poruchy zraku (viz bod 4.8), které mohou zhoršit reakce pacienta. Pacient musí být upozorněn, že se tyto účinky mohou vyskytnout a v těchto případech by neměl řídit ani obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly nauzea, zvracení a návaly. Tyto účinky jsou závislé na dávce a jsou častější po i.v. podání než po i.m. nebo s.c. podání.

*Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti výskytu s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).*

#### Vícenásobná vyšetření

*Vzácné:* Vývoj protilátek neutralizujících kalcitonin.<sup>1</sup>

#### Poruchy nervového systému

*Časté:* Závratě, bolesti hlavy, poruchy chuti.

#### Poruchy oka

*Méně časté:* Porucha zraku.

### **Gastrointestinální poruchy**

*Velmi časté:* Nausea s nebo bez zvracení.<sup>2</sup>

*Časté:* Průjem, bolesti břicha.

### **Poruchy ledvin a močových cest**

*Méně časté:* Polyurie.

### **Poruchy kůže a podkožní tkáně**

*Méně časté:* Generalizovaná vyrážka, svědění.

### **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

*Časté:* Muskuloskeletální bolest včetně artralgie.

### **Poruchy metabolismu a výživy**

*Vzácné:* Přechodný pokles kalcemie.<sup>3</sup>

### **Cévní poruchy**

*Velmi časté:* Návaly horka (v obličeji nebo horní části těla).<sup>4</sup>

*Méně časté:* Hypertenze.

### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

*Časté:* Únava.

*Méně časté:* Příznaky podobné chřipce, otoky (obličeje, periferní a generalizované), reakce v místě injekce.

### **Poruchy imunitního systému**

*Méně časté:* Hypersenzitivita.

*Velmi vzácné:* Závažné reakce alergického typu, např. bronchospasmus, otok jazyka a krku, anafylaktický šok.

### **Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)**

*Časté:* Nádorové onemocnění (při dlouhodobém užívání).

Frekvence výše uvedených nežádoucích účinků jsou částečně založeny na výsledcích klinických studií s přípravkem Miacalcic Nasal 200.

<sup>1</sup> Vývoj protilátek neutralizujících kalcitonin. Ztráta klinické účinnosti obvykle nesouvisí s vývojem těchto protilátek, ačkoliv jejich přítomnost může u malého procenta pacientů s dlouhodobou léčbou kalcitoninem mít za následek snížení odpovědi na lék. Nezdá se, že by přítomnost těchto protilátek souvisela s alergickými reakcemi, které jsou vzácné. Při dlouhodobé léčbě může u malého procenta pacientů dojít ke snížení klinické odpovědi, která je pravděpodobně způsobena saturací vazebných míst receptorů.

<sup>2</sup> Nausea s nebo bez zvracení byla pozorována přibližně u 10% pacientů léčených kalcitoninem. Účinek je více patrný při zahájení léčby, klesá nebo vymizí v průběhu léčby nebo při snížení dávky. Je-li to nutné, mohou být podávána antiemetika. Nausea, případně zvracení jsou méně časté při aplikaci injekce po večerním jídle.

<sup>3</sup> U pacientů s rychlou přestavbou kostí (Pagetova choroba a mladí pacienti) se může objevit mezi 4. a 6. hodinou po aplikaci přechodný pokles kalcia, který je obvykle asymptomatický.

<sup>4</sup> Návaly horka (obličeje nebo horní části těla) nejsou alergickou reakcí, ale jsou způsobeny farmakologickým účinkem, který je obvykle pozorován za 10 až 20 minut po aplikaci.

### **Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení a případy z literatury (četnost není známa)**

Následující nežádoucí účinky byly získány z postmarketingových hlášení a z literatury. Protože tyto reakce jsou hlášeny dobrovolně z populace neurčité velikosti, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost, která je proto kategorizována jako není známo.

## Centrální a periferní nervový systém: třes

### 4.9 Předávkování

Je známo, že nauzea, zvracení, návaly a závratě jsou závislé na dávce parenterálně podaného kalcitoninu. Jednotlivé dávky lososího kalcitoninu (až do dávky 10 000 IU) byly podávány bez jiných nežádoucích účinků, než zvracení a exacerbace farmakologických účinků.

Pokud by se objevily symptomy předávkování, je jejich léčba symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Bylo prokázáno, že farmakologické vlastnosti syntetických a rekombinantních peptidů jsou kvalitativně i kvantitativně ekvivalentní.

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony (léčiva s hormonální aktivitou), ATC kód: H05BA01 (lososí kalcitonin).

Kalcitonin je kalciotropní hormon, který inhibuje resorpci kostí přímým účinkem na osteoklasty. Lososí kalcitonin snižuje resorpci kostí tím, že přes specifické receptory inhibuje aktivitu osteoklastů. Ve farmakologických studiích byl na zvířecím modelu prokázán analgetický účinek kalcitoninu.

Kalcitonin snižuje významně přestavbu kostí u stavů se zvýšenou rychlostí přeměny kostí, jako je Pagetova choroba nebo akutní úbytek kostí při náhlé imobilizaci.

Absence mineralizačního defektu kalcitoninu byla demonstrována histomorfometrickou studií kostí jak u lidí, tak i u zvířat.

Pokles kostní resorpce, hodnoceno snížením hydroxyprolinu a deoxypyridinolinu v moči, byl pozorován po léčbě kalcitoninem u zdravých dobrovolníků i u pacientů s postižením kostí, včetně Pagetovy choroby a osteoporózy.

Kalcium snižující účinek kalcitoninu je způsoben jak poklesem efluxu kalcia z kostí do extracelulární tekutiny (ECF), tak i inhibicí reabsorpce kalcia v renálních tubulech.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### *Obecná charakteristika léčivé látky*

Lososí kalcitonin je rychle vstřebáván a vylučován.

Vrcholových koncentrací v plazmě je dosaženo během první hodiny po aplikaci. Po subkutánním podání je vrcholových koncentrací v plazmě dosaženo přibližně za 23 minut.

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že se kalcitonin po parenterálním podání metabolizuje především proteolýzou v ledvinách. Metabolity nemají specifickou biologickou aktivitu kalcitoninu.

Biologická dostupnost po subkutánním nebo intramuskulárním podání je u lidí vysoká a obě jsou si podobné (71% a 66%).

Kalcitonin má krátký poločas absorpce 10 až 15 minut. Eliminační poločas je přibližně 1 hodina po intramuskulárním a 1 až 1,5 hodiny po subkutánním podání. Lososí kalcitonin je primárně a téměř exkluzivně degradován v ledvinách, tvoří farmakologicky inaktivní fragmenty molekuly. Proto je metabolická clearance mnohem nižší u pacientů s konečným stadiem renálního selhání, než u zdravých jedinců. Klinická významnost těchto nálezů však není jasná.

Vazba na proteiny plazmy je 30 - 40%.

### *Charakteristika u pacientů*

Mezi subkutánně podaným kalcitoninem a vrcholem koncentrace v plazmě existuje přímá závislost. Po parenterálním podání 100 IU kalcitoninu leží vrchol plazmatické koncentrace přibližně mezi 200 a 400 pg/ml. Vyšší hladiny v krvi mohou být spojovány se zvýšeným výskytem nevolnosti a zvracení

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Konvenční, dlouhodobé studie toxicity, reprodukce, mutagenity a kancerogenity byly provedeny na laboratorních zvířatech. Lososí kalcitonin nemá embryotoxický, teratogenní ani mutagenní potenciál.

Po jednorozčném podávání syntetického lososího kalcitoninu potkanům byla popsána zvýšená incidence pituitárního adenomu. Toto je považováno za druhově specifický účinek bez klinického významu.

Lososí kalcitonin nepřestupuje přes placentární bariéru.

U zvířat v laktaci, kterým byl podáván kalcitonin, bylo pozorováno snížení produkce mléka. Kalcitonin je vylučován do mateřského mléka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina octová ledová  
Trihydrát octanu sodného  
Chlorid sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Sklo nebo kontejnery z tvrdé umělé hmoty pro i.v. roztoky nesmí být používány.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 roků

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit bezprostředně po dosažení pokojové teploty v případě injekčního podání nebo bezprostředně po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného výhradně v měkkém PVC vaku, pokud bude podán v infuzi.

Další instrukce viz body 6.3 a 6.6.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Ampulky z čirého skla typu I obsahující 1 ml roztoku. Ampulky přípravku Miacalcic 100 I.U. injekce jsou dodávány v balení obsahujícím 5 ampulek.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Miacalcic 100 I.U. ampulky musí být vizuálně zkontrolovány. Nepoužívejte léčivý přípravek, pokud roztok není čirý a bezbarvý, nebo obsahuje jakékoli částice, nebo pokud je ampulka poškozena.

Infuzní roztok musí být připraven v měkkém plastovém PVC vaku bezprostředně před použitím. Pro i.v. obaly nesmí být používáno sklo nebo tvrdé umělé hmoty.

Ampulky jsou pouze pro jedno použití. Zbývající obsah musí být zlikvidován. Před intramuskulární nebo subkutánní aplikací musí mít přípravek pokojovou teplotu.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis s.r.o., Praha, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/014/75-B/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

13.05.1975 / 3.2. 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2.5.2013