

BILAG III

PRODUKTRESUME

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 31 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende calcitonin. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Det bliver ikke efterfølgende vedligeholdt eller opdateret af EMEA og repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

INJICERBART LAKSECALCITONIN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{Lægemidlets (sær)navn <styrke> <lægemedelform>}

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Firmaspecifikt

Hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Calcitonin er indiceret til:

- Forebyggelse af akut knogletab på grund af pludselig immobilisering som hos patienter med nylige osteoporotiske frakturer
- Paget's sygdom
- Hypercalcæmi på grund af malign sygdom

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til subkutan, intramuskulær eller intravenøs infusion (præparat specifikt) hos personer, der er fyldt 18 år eller ældre.

For at reducere incidensen af kvalme og opkastning, som kan opstå særligt ved behandlingens påbegyndelse, kan laksecalcitonin administreres ved sengetid.

Forebyggelse af akut knogletab:

Anbefalet dosering er 100 IE daglig eller 50 IE to gange daglig i 2-4 uger administreret subkutant eller intramuskulært. Dosis kan reduceres til 50 IE daglig efter påbegyndt remobilisering. Behandlingen bør fortsætte, indtil patienten er fuldt mobiliseret.

Paget's sygdom:

Den anbefalede dosis er 100 IE pr. dag administreret subkutant eller intramuskulært; der er dog opnået klinisk og biokemisk effekt ved en minimumsdosering på 50 IE 3 gange ugentlig. Dosis bør justeres i overensstemmelse med den enkelte patients behov. Varigheden af behandlingen afhænger af indikationen og patientens respons. Effekt af calcitonin kan monitoreres ved måling af relevante markører for knoglegendannelse, såsom serum alkalisk fosfatase eller udskillelse af hydroxyprolin eller deoxypyridolin i urinen. Dosis kan reduceres, efter at patientens tilstand er forbedret.

Hypercalcæmi ved malign sygdom:

Den anbefalede startdosis er 100 IE hver 6.-8. time ved subkutan eller intramuskulær injektion. Desuden kan laksecalcitonin administreres ved intravenøs injektion efter forudgående rehydrering.

Hvis respons ikke er tilfredsstillende efter 1 eller 2 dage, kan dosis øges til maksimalt 400 IE hver 6.-8. time. I svære eller akutte tilfælde kan der gives intravenøs infusion med op til 10 IE/kg kropsvægt i 500 ml 0,9% w/v natriumchlorid opløsning og over et tidsrum på mindst 6 timer.

Anvendelse til ældre patienter samt patienter med lever- eller nyreinsuffiens

Erfaring med anvendelse af calcitonin til ældre har ikke vist tegn på reduceret tolerabilitet eller ændret dosisbehov. Dette gælder også patienter med ændret leverfunktion. Den metaboliske clearance er meget lavere hos patienter med terminalt nyresvigt end hos raske frivillige. Den kliniske relevans af dette fund kendes dog ikke (se punkt 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber").

4.3 Kontraindikationer

Hypersensitivitet over for den aktive substans eller over for et eller flere hjælpestoffer.

Calcitonin er også kontraindiceret til patienter med hypocalcæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da calcitonin er et peptid, er der risiko for systemiske allergiske reaktioner, og der er indberettet allergi-lignende reaktioner, inklusive isolerede tilfælde af anafylaktisk shock, hos patienter der har fået calcitonin. Sådanne reaktioner bør adskilles fra generaliseret eller lokal rødmen, hvilket er almindelige, ikke-allergiske reaktioner ved calcitonin (se punkt 4.8 "Bivirkninger"). Der bør udføres hudtest af patienter, hvor der er mistanke om overfølsomhed over for calcitonin, inden behandling påbegyndes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Serumcalcium-niveauet kan forbigående falde til under normalgrænsen efter administration af calcitonin, specielt efter påbegyndt behandling hos patienter med abnormt høj knogleomsætning. Denne effekt falder i takt med, at osteoklast-aktiviteten reduceres. Der bør dog udvises forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med kardielle glycosider eller calciumantagonister. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler, da deres virkning kan påvirkes af ændringer i cellulære elektrolytkoncentrationer.

Brug af calcitonin i kombination med bisfosfonater kan resultere i en additiv calcium-sænkende effekt.

4.6 Graviditet og amning

Calcitonin er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Calcitonin bør kun anvendes under graviditet, hvis lægen skønner det absolut nødvendigt.

Det vides ikke, om stoffet udskilles i modermælk. Det er vist, at laksecalcitonin nedsætter laktationen og udskilles i mælken hos dyr (se punkt 5.3 "Prækliniske undersøgelser"). Det frarådes derfor at amme under behandlingen (se punkt 4.4 "Særlig advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ingen data vedrørende effekten af injektion med calcitonin på evnen til at føre motorkøretøj og anvende maskiner. Injektion med calcitonin kan forårsage forbigående svimmelhed (se punkt 4.8 "Bivirkninger"), som kan påvirke patientens reaktionsevne. Patienten bør derfor advares om, at der kan opstå forbigående svimmelhed og, at de i såfald ikke bør føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hyppighedskategorier:

Meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); usædvanlig (>1/1.000, <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), herunder enkeltstående tilfælde.

Gastrointestinale sygdomme:

Meget almindelig: Kvalme, med eller uden opkastning, ses hos ca. 10% af patienterne behandlet med calcitonin. Effekten er hyppigere ved påbegyndelse af behandlingen og mindskes eller forsvinder

sædvanligvis ved fortsat administration eller dosisreduktion. Der kan administreres anti-emetika ved behov. Kvalme/opkastning er mindre hyppigt, hvis injektionen foretages om aftenen og efter måltider.
Usædvanlig: Diarré

Karsygdomme:

Meget almindelig:

Hudrødmen (i ansigt eller øvre del af kroppen). Disse er ikke allergiske reaktioner, men skyldes en farmakologisk effekt og kan sædvanligvis observeres 10-20 minutter efter administration.

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet:

Usædvanlig: lokale inflammationsreaktioner ved administrationsstedet for den subkutane eller intramuskulære injektion.

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Usædvanlig: hududslæt.

Sygdomme i nervesystemet:

Usædvanlig: metallisk smag i munden; svimmelhed

Sygdomme i nyre og urinveje:

Usædvanlig: diurese

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme:

Sjælden: Hos patienter med høj knogleomsætning (Paget's sygdom og unge patienter) kan der opstå forbigående fald i calcæmien 4-6 timer efter administration; dette er sædvanligvis asymptomatisk.

Undersøgelser:

Sjælden: Der udvikles sjældent neutraliserende antistoffer over for calcitonin. Udviklingen af disse antistoffer er sædvanligvis ikke forbundet med tab af klinisk effekt, selvom deres tilstedeværelse efter langtids-behandling med calcitonin hos en lille procentdel af patienterne kan medføre nedsat respons over for præparatet. Tilstedeværelsen af antistoffer synes ikke at være forbundet med allergiske reaktioner, som er sjældne. Calcitoninreceptor nedjustering kan også medføre nedsat klinisk respons hos en lille procentdel af patienterne efter langtids-behandling.

Forstyrrelser i immunsystemet:

Meget sjælden: alvorlige allergi-lignende bivirkninger, såsom bronkospasme, hævelse af tunge og hals samt i isolerede tilfælde, anafylaksis.

4.9 Overdosering

Kvalme, opkastning, rødmen og svimmelhed vides at være dosisafhængige når calcitonin administreres parenteralt. Der er injiceret enkelt-doser (op til 10.000 IE) laksecalcitonin uden bivirkninger ud over kvalme og opkastning og exacerbation af farmakologiske virkninger.

Hvis der forekommer symptomer på overdosering, bør behandlingen være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

Farmakoterapeutisk gruppe: anti-parathyroidhormon, ATC-kode: H05BA01 (calcitonin, laks).

De syntetiske og rekombinate peptiders farmakologiske egenskaber er vist at være kvalitativt og kvantitativt ækvivalente.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Calcitonin er et calciotropisk hormon, som hæmmer knogleresorptionen ved direkte virkning på osteoklasterne. Ved at hæmme osteoklastaktiviteten via dets specifikke receptorer, nedsætter laksecalcitonin knogleresorptionen. I farmakologiske studier har calcitonin vist at have analgetisk aktivitet i dyremodeller.

Calcitonin reducerer markant knogleomsætningen i tilstande med øget knogleresorptions-hastighed, såsom Paget's sygdom og akut knogletab på grund af pludselig immobilisering.

Det er i knoglehistomorfometriske undersøgelser af såvel mennesker som dyr vist, at der ikke er mineraliseringsdefekt ved calcitonin.

Der ses efter behandling med calcitonin fald i knogleresorptionen, vurderet ved en reduktion i urinudskillelsen af hydroxyprolin og deoxypyridinolin, hos både raske frivillige og patienter med knoglerelaterede forstyrrelser, inklusiv Paget's sygdom og osteoporose.

Calcitonins calcium-sænkende effekt forårsages både af et fald i calciumeffusion fra knoglerne til den ekstracellulære væske og af hæmning af den renale tubulære reabsorption af calcium.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle karakteristika ved det aktive stof

Laksecalcitonin absorberes og elimineres hurtigt.

Maksimal plasmakoncentrationer nås inden for den 1. time efter administration.

Dyreundersøgelser har vist, at calcitonin efter parenteral administration primært metaboliseres via proteolyse i nyrene. Metabolitterne besidder ikke calcitonins specifikke biologiske aktivitet.

Biotilgængeligheden efter subkutan og intramuskulær injektion hos mennesker er høj og ens for de to administrationsveje (henholdsvis 71% og 66%).

Calcitonin har kort absorptions- og halveringstid på henholdsvis 10-15 og 50-80 minutter. Lakse calcitonin nedbrydes primært og næsten udelukkende i nyrene, hvor der dannes farmakologisk inaktive fragmenter af molekylet. Den metaboliske clearance er derfor meget lavere hos patienter med terminalt nyresvigt end hos raske frivillige. Den kliniske relevans af dette fund er dog ukendt.

Plasma-proteinbindingen er 30-40%.

Patientkarakteristika

Der er en sammenhæng mellem den subkutane dosis af calcitonin og maksimale plasmakoncentrationer. Efter parenteral administration af 100 IE calcitonin ligger de maksimale plasmakoncentrationer på mellem 200-400 pg/ml. Højere blodniveauer kan være forbundet med øget forekomst af kvalme og opkastning.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er udført konventionelle langtidsstudier vedrørende toksicitet, reproduktion, mutagenicitet og carcinogenicitet på forsøgsdyr. Laksecalcitonin har intet embryotoksisk, teratogent eller mutagent potentiale.

Der er indberettet øget forekomst af hypofyseadenomer hos rotter, der fik syntetisk calcitonin i 1 år. Dette anses for værende artsspecifikt og uden klinisk relevans.

Laksecalcitonin passerer ikke placentabarrieren.

Der er hos diegivende dyr, der fik calcitonin, observeret suppression af mælkeproduktionen. Calcitonin udskilles i mælken.

- 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
 - 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**
 - 6.2 Uforligeligheder**
 - 6.3 Opbevaringstid**
 - 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
 - 6.5 Emballage (art og indhold)**
 - 6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>**
- 7. INDEHAVER AF MARKEDFØRINGSTILLADELSEN**
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
- 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

INJICERBART HUMANT CALCITONIN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{Lægemidlets (sær)navn <styrke> <lægemedelform>}

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Firmaspecifikt

Hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og opløsning til injektionsvæske, opløsning (firmaspecifikt)

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Calcitonin er indiceret til:

- Forebyggelse af akut knogletab på grund af pludselig immobilisering som hos patienter med nylige osteoporotiske frakturer
- Paget's sygdom
- Hypercalcæmi på grund af malign sygdom

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til subkutan, intramuskulær eller intravenøs infusion (præparat specifikt) hos personer, der er fyldt 18 år eller ældre.

Humant calcitonin kan administreres ved sengetid for at reducere incidensen af kvalme og opkastning, som kan opstå særligt ved behandlingens påbegyndelse.

Forebyggelse af akut knogletab:

Anbefalet dosering er 0,5 mg daglig eller 0,25 mg to gange daglig i 2 til 4 uger administreret subkutant eller intramuskulært. Dosis kan reduceres til 0,25 mg daglig ved start af remobilisering. Behandlingen bør fortsætte, indtil patienten er fuldt mobiliseret.

Paget's sygdom:

Dosis bør tilpasses den enkelte patients behov. Generelt anbefales det, at behandlingen initieres med en dosis på 0,5 mg subkutant eller intramuskulært, én gang daglig igennem adskillige uger. Afhængigt af patientens respons kan dosis efterfølgende øges til 0,5 mg 2 gange daglig eller reduceres til vedligeholdelsesbehandling, f.eks. 0,25 mg daglig eller 0,5 mg 2-3 gange ugentlig.

Som hjælpemiddel til evaluering af effekten af humant calcitonin, bør serumalkalisk fosfatase og udskillelse af hydroxyprolin i urinen bestemmes inden behandlingen påbegyndes, i løbet af de første 3 måneder samt med faste intervaller (ca. 3-6 måneder), såfremt der er behov for, at behandlingen fortsætter. Dosisjusteringer bør baseres på klinisk og radiologisk udredning såvel som ændringer i serum alkalisk fosfatase og udskillelse af hydroxyprolin i urinen.

Behandlingen bør fortsætte i mindst 6 måneder. Hvis der ved seponering af behandlingen opstår fornyet exacerbation (stigninger i de biokemiske parametre samt recidiverende symptomer eller radiologisk recidiv), bør behandlingen genoptages.

Hypercalcæmi ved malign sygdom:

Til akut behandling administreres ved langsom intravenøs injektion, og efter rehydrering, 0,5 mg humant calcitonin hver 6. time.

Serum-calcium bør måles hver 6. time. Behandlingen kan seponeres 12 timer efter, serum-calciumniveauerne er normaliserede.

Den terapeutiske effekt opnås sædvanligvis inden for de første 24 timer af behandlingen. Hos patienter med inkomplette resultater, vil øgning af dosis ikke give yderligere reduktion i serum-calcium. Der kan observeres ny stigning i serum-calcium få dage efter seponering af behandling.

Anvendelse til ældre patienter samt patienter med lever- eller nyreinsufficiens

Erfaring med anvendelse af calcitonin til ældre har ikke vist tegn på reduceret tolerabilitet eller ændret dosisbehov. Dette gælder også patienter med ændret lever- funktion. Den metaboliske clearance er meget lavere hos patienter med terminalt nyresvigt end hos raske frivillige. Den kliniske relevans af dette fund kendes dog ikke (se punkt 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber").

4.3 Kontraindikationer

Hypersensitivitet over for den aktive substans eller over for et eller flere hjælpestoffer.

Calcitonin er også kontraindiceret til patienter med hypocalcæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da calcitonin er et peptid, er der risiko for systemiske allergiske reaktioner, og der er indberettet allergi-lignende reaktioner, inklusive isolerede tilfælde af anafylaktisk shock, hos patienter der har fået calcitonin. Sådanne reaktioner bør adskilles fra generaliseret eller lokal rødmen, hvilket er almindelige, ikke-allergiske reaktioner ved calcitonin (se punkt 4.8 "Bivirkninger").

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Serum-calciumniveauet kan forbigående falde til under normalgrænsen efter administration af calcitonin, specielt efter påbegyndt behandling hos patienter med abnormt høj knogleomsætning. Denne effekt falder i takt med, at osteoklast-aktiviteten reduceres. Der bør dog udvises forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med kardielle glycosider eller calciumantagonister. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse midler, da deres virkning kan påvirkes af ændringer i cellulære elektrolytkoncentrationer.

Brug af calcitonin i kombination med bisfosfonater kan resultere i en additiv calcium-sænkende effekt.

4.6 Graviditet og amning

Calcitonin er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Dyreundersøgelser har ikke dokumenteret, at humant calcitonin ikke har teratogent potentiale eller andre bivirkninger for embryo og/eller foster. Calcitonin bør kun anvendes under graviditet hvis lægen skønner det absolut nødvendigt.

Det vides ikke om stoffet udskilles i modermælk. Det frarådes derfor at amme under behandlingen (se punkt 4.4 "Særlig advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ingen data vedrørende effekten af injektion med calcitonin på evnen til at føre motorkøretøj og anvende maskiner. Injektion med calcitonin kan forårsage forbigående svimmelhed (se punkt 4.8 "Bivirkninger"), som kan påvirke patientens reaktionsevne. Patienten bør derfor advares om, at der kan opstå forbigående svimmelhed, og at de i så fald ikke bør føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hyppighedskategorier:

Meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); usædvanlig (>1/1.000, <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), herunder enkeltstående tilfælde.

Gastrointestinale sygdomme:

Meget almindelig: Kvalme, med eller uden opkastning, ses hos ca. 10% af patienterne behandlet med calcitonin. Effekten er hyppigere ved påbegyndelse af behandlingen og mindskes eller forsvinder sædvanligvis ved fortsat administration eller dosisreduktion. Der kan administreres anti-emetika ved behov. Kvalme/opkastning er mindre hyppigt, hvis injektionen foretages om aftenen og efter måltider.

Usædvanlig: Diarré

Karsygdomme:

Meget almindelig:

Hudrødmen (i ansigt eller øvre del af kroppen). Disse er ikke allergiske reaktioner, men skyldes en farmakologisk effekt og kan sædvanligvis observeres 10-20 minutter efter administration.

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet:

Usædvanlig: lokale inflammationsreaktioner ved administrationsstedet for den subkutane eller intramuskulære injektion.

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Usædvanlig: hududslæt.

Sygdomme i nervesystemet:

Usædvanlig: metallisk smag i munden; svimmelhed

Sygdomme i nyre og urinveje:

Usædvanlig: diurese

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme:

Sjælden: Hos patienter med høj knogleomsætning (Paget's sygdom og unge patienter) kan der opstå forbigående fald i calcæmien 4-6 timer efter administration; dette er sædvanligvis asymptomatisk.

Forstyrrelser i immunsystemet:

Meget sjælden: alvorlige allergi-lignende bivirkninger, såsom bronkospasme, hævelse af tunge og hals samt i isolerede tilfælde, anafylaksis.

Undersøgelser:

Risiko for at udvikle neutraliserende antistoffer, er, selv ved langtids-behandling, lav, da aminosyre-kæden er identisk med den for endogent humant calcitonin.

4.9 Overdosering

Kvalme, opkastning, rødmen og svimmelhed vides at være dosisafhængige, når calcitonin administreres parenteralt. Der har dog ikke været indberettet tilfælde med overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

Farmakoterapeutisk gruppe: anti-parathyroidhormon, ATC-kode: H05BA03 (calcitonin, humant syntetisk).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Calcitonin er et calciotropisk hormon, som hæmmer knogleresorptionen ved direkte virkning på osteoklasterne. Ved at hæmme osteoklastaktiviteten via dets specifikke receptorer, nedsætter lakse calcitonin knogleresorptionen. I farmakologiske studier har calcitonin vist at have analgetisk aktivitet i dyremodeller.

Calcitonin reducerer markant knogleomsætningen i tilstande med øget knogleresorptions-hastighed, såsom Paget's sygdom og akut knogletab på grund af pludselig immobilisering.

Det er i knoglehistomorfometriske undersøgelser med såvel mennesker som dyr vist, at der ikke er mineraliseringsdefekt ved calcitonin.

Der ses efter behandling med calcitonin fald i knogleresorptionen, vurderet ved en reduktion i urinudskillelsen af hydroxyprolin og deoxypyridinolin, hos både raske frivillige og patienter med knoglerelaterede forstyrrelser, inklusive Paget's sygdom og osteoporose.

Calcitonins calcium-sænkende effekt forårsages både af et fald i calciumeffusion fra knoglerne til den ekstracellulære væske og af hæmning af den renale tubulære reabsorption af calcium.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intramuskulære og subkutane enkeltdoser af syntetisk humant calcitonin, er den systemiske optagelse af eksogent calcitonin hurtig; gennemsnitlige maksimale serumniveauer opnås inden for 20 minutter ved begge administrationsformer. Maksimale serumkoncentrationer er i gennemsnit 4 ng/ml efter i.m. injektion og 3-5 ng/ml efter subkutan injektion af 0,5 mg calcitonin. I.m. og s.c. doser (0,5 mg) er bioækvivalente med hensyn til serum AUC'er. Maksimale koncentrationer og AUC-værdier af eksogent calcitonin i serum øges proportionelt med subkutane doser på 0,25 mg og 0,50 mg af syntetisk humant calcitonin. Eksogent calcitonin elimineres hurtigt fra kredsløbet, gennemsnitlig tilsyneladende halveringstid er 1,1 time efter i.m. administration og 1,1-1,4 time efter subkutan administration.

Under steady-state forhold opretholdes en gennemsnitlig metabolisk clearance på ca. 600 ml/min under konstant intravenøs infusion af humant calcitonin. Efter enkelt intravenøs injektion sås gennemsnitlig værdi på 720 ml/min. Det tilsyneladende fordelingsrum er i gennemsnit 11,4 l, hvilket svarer til 0,15 l/kg beregnet for en kropsvægt på 75 kg.

Efter enkelt intravenøs injektion af syntetisk humant I-calcitonin, udskilles 95% af dosis i 48-timers urinen; 2,4% af dosis udskilles som uændret I-calcitonin og resten som iodide nedbrydningsprodukter.

Humant calcitonin nedbrydes primært og næsten udelukkende i nyrene, hvor der dannes farmakologisk inaktive fragmenter af molekylet. Den metaboliske clearance er derfor meget lavere hos patienter med terminalt nyresvigt end hos raske frivillige. Den kliniske relevans af dette fund er dog ukendt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Humant calcitonin er ikke direkte mutagent i bakterielle eller eukaryotide systemer *in vitro* eller *in vivo* test med pattedyr. Der var positive resultater i bakterielle mutagenicitetstest ved tilstedeværelse af et metabolisk aktiveringssystem. Disse fund er sandsynligvis en konsekvens af oxidering af aminosyrer, der frigives ved hydrolyse eller skyldes en forøget bakterievækst ved hydrolyseprodukter, og anses ikke for en indikation af at humant calcitonin mutagent.

Der er ikke udført længerevarende studier med humant calcitonin.

Der er ikke udført dyrereproduktionsstudier med humant calcitonin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

- 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**
- 6.2 Uforligeligheder**
- 6.3 Opbevaringstid**
- 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
- 6.5 Emballage (art og indhold)**
- 6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>**

- 7. INDEHAVER AF MARKEDFØRINGSTILLADELSEN**

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

- 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

INJICERBART ELCATONIN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{Lægemidlets (sær)navn <styrke> <lægemiddelform>}

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Elcatonin er en ålecalcitonin analog

Firmaspecifikt

Hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Elcatonin er indiceret til:

- Forebyggelse af akut knogletab på grund af pludselig immobilisering som hos patienter med nylige osteoporotiske frakturer
- Paget's sygdom
- Hypercalcæmi på grund af malign sygdom

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til intramuskulær eller intravenøs infusion (præparat specifikt) hos personer, der er fyldt 18 år eller ældre.

For at reducere incidensen af kvalme og opkastning, som kan opstå særligt ved behandlingens påbegyndelse, kan elcatonin administreres ved sengetid.

Forebyggelse af akut knogletab:

Anbefalet dosering er 40 IE daglig i 2-4 uger administreret intramuskulært. Dosis kan reduceres til 40 IE hver 2. dag efter påbegyndt remobilisering. Behandlingen bør fortsætte, indtil patienten er fuldt mobiliseret.

Paget's sygdom:

Den anbefalede dosis er 40 IE pr. dag administreret intramuskulært; der er dog opnået klinisk og biokemisk effekt ved en minimumsdosering på 40 IE 3 gange ugentlig. Dosis bør justeres i overensstemmelse med den enkelte patients behov. Effekt af elcatonin kan monitoreres ved måling af relevante markører for knoglegendannelse, såsom serum alkalisk fosfatase eller udskillelse af hydroxyprolin eller deoxypyridolin i urinen. Varigheden af behandlingen afhænger af indikationen og patientens respons, men bør som minimum være 3 måneder. Dosis kan reduceres, efter at patientens tilstand er forbedret.

Hypercalcæmi ved malign sygdom:

Den anbefalede startdosis er 40 IE hver 6.-8. time administreret ved intramuskulær injektion. Desuden kan elcatonin administreres ved intravenøs injektion efter forudgående rehydrering.

Hvis respons ikke er tilfredsstillende efter 1 eller 2 dage, kan dosis øges til maksimalt 80 IE hver 6.-8. time.

Anvendelse til ældre patienter samt patienter med lever- eller nyreinsufficiens

Erfaring med anvendelse af calcitonin til ældre har ikke vist tegn på reduceret tolerabilitet eller ændret dosisbehov. Dette gælder også patienter med ændret leverfunktion. Den metaboliske clearance er meget lavere hos patienter med terminalt nyresvigt end hos raske frivillige. Den kliniske relevans af dette fund kendes dog ikke (se punkt 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber").

4.3 Kontraindikationer

Hypersensitivitet over for den aktive substans eller over for et eller flere hjælpestoffer.

Calcitonin er også kontraindiceret til patienter med hypocalcæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da calcitonin er et peptid, er der risiko for systemiske allergiske reaktioner, og der er indberettet allergi-lignende reaktioner, inklusive isolerede tilfælde af anafylaktisk shock, hos patienter der har fået calcitonin. Sådanne reaktioner bør adskilles fra generaliseret eller lokal rødmen, hvilket er almindelige, ikke-allergiske reaktioner ved calcitonin (se punkt 4.8 "Bivirkninger"). Der bør udføres hudtest af patienter, hvor der er mistanke om overfølsomhed over for calcitonin, inden behandling med elcatonin påbegyndes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Serumcalcium-niveauet kan forbigående falde til under normalgrænsen efter administration af elcatonin, specielt efter påbegyndt behandling hos patienter med abnormt høj knogleomsætning. Denne effekt falder i takt med, at osteoklast-aktiviteten reduceres. Der bør dog udvises forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med kardielle glycosider eller calciumantagonister. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler, da deres virkning kan påvirkes af ændringer i cellulære elektrolytkoncentrationer.

Brug af calcitonin i kombination med bisfosfonater kan resultere i en additiv calcium-sænkende effekt.

4.6 Graviditet og amning

Elcatonin er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Elcatonin bør kun anvendes under graviditet, hvis lægen skønner det absolut nødvendigt.

Det vides ikke, om stoffet udskilles i modermælk. Det frarådes derfor at amme under behandlingen (se punkt 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ingen data vedrørende effekten af injektion med calcitonin på evnen til at føre motorkøretøj og anvende maskiner. Injektion med elcatonin kan forårsage forbigående svimmelhed (se punkt 4.8 "Bivirkninger"), som kan påvirke patientens reaktionsevne. Patienten bør derfor advares om, at der kan opstå forbigående svimmelhed og, at de i såfald ikke bør føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observeret under behandling med elcatonin er de samme som rapporteret ved dosering med lakse calcitonin.

Hyppighedskategorier:

Meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); usædvanlig (>1/1.000, <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), herunder enkeltstående tilfælde.

Gastrointestinale sygdomme:

Meget almindelig: Kvalme, med eller uden opkastning, ses hos ca. 10% af patienterne behandlet med elcatonin. Effekten er hyppigere ved påbegyndelse af behandlingen og mindskes eller forsvinder sædvanligvis ved fortsat administration eller dosisreduktion. Der kan administreres anti-emetika ved behov. Kvalme/opkastning er mindre hyppigt, hvis injektionen foretages om aftenen og efter måltider.
Usædvanlig: Diarré

Karsygdomme:

Meget almindelig:

Hudrødmen (i ansigt eller øvre del af kroppen). Disse er ikke allergiske reaktioner, men skyldes en farmakologisk effekt og kan sædvanligvis observeres 10-20 minutter efter administration.

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet:

Usædvanlig: lokale inflammationsreaktioner ved administrationsstedet for den intravenøse eller intramuskulære injektion.

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Usædvanlig: hududslæt.

Sygdomme i nervesystemet:

Usædvanlig: metallisk smag i munden; svimmelhed

Sygdomme i nyre og urinveje:

Usædvanlig: diurese

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme:

Sjælden: Hos patienter med høj knogleomsætning (Paget's sygdom og unge patienter) kan der opstå forbigående fald i calcæmien 4-6 timer efter administration; dette er sædvanligvis asymptomatisk.

Undersøgelser:

Sjælden: Der udvikles sjældent neutraliserende antistoffer over for calcitonin. Udviklingen af disse antistoffer er sædvanligvis ikke forbundet med tab af klinisk effekt, selvom deres tilstedeværelse efter langtids-behandling med calcitonin hos en lille procentdel af patienterne kan medføre nedsat respons over for præparatet. Tilstedeværelsen af antistoffer synes ikke at være forbundet med allergiske reaktioner, som er sjældne. Calcitoninreceptor nedjustering kan også medføre nedsat klinisk respons hos en lille procentdel af patienterne efter langtids-behandling.

Forstyrrelser i immunsystemet:

Meget sjælden: alvorlige allergi-lignende bivirkninger, såsom bronkospasme, hævelse af tunge og hals samt i isolerede tilfælde, anafylaksis.

4.9 Overdosering

Kvalme, opkastning, rødme og svimmelhed vides at være dosisafhængige når calcitonin administreres parenteralt. Hvis der forekommer symptomer på overdosering, bør behandlingen være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

Farmakoterapeutisk gruppe: anti-parathyroidhormon, ATC-kode: H05B A04 (elcatonin).

De syntetiske og rekombinate peptiders farmakologiske egenskaber er vist at være kvalitativt og kvantitativt ækvivalente.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Calcitonin er et calciotropisk hormon, som hæmmer knogleresorptionen ved direkte virkning på osteoklasterne. Ved at hæmme osteoklastaktiviteten via dets specifikke receptorer, nedsætter

calcitonin knogleresorptionen. I farmakologiske studier har calcitonin vist at have analgetisk aktivitet i dyremodeller.

Calcitonin reducerer markant knogleomsætningen i tilstande med øget knogleresorptionshastighed, såsom Paget's sygdom og akut knogletab på grund af pludselig immobilisering.

Det er i knoglehistomorfometriske undersøgelser af såvel mennesker som dyr vist, at der ikke er mineraliseringsdefekt ved elcatonin.

Der ses efter behandling med calcitonin fald i knogleresorptionen, vurderet ved en reduktion i urinudskillelsen af hydroxyprolin og deoxypyridinolin, hos både raske frivillige og patienter med knoglerelaterede forstyrrelser, inklusiv Paget's sygdom og osteoporose.

Calcitonins calcium-sænkende effekt forårsages både af et fald i calciumeffusion fra knoglerne til den ekstracellulære væske og af hæmning af den renale tubulære reabsorption af calcium.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle karakteristika ved det aktive stof
Elcatonin absorberes og elimineres hurtigt.

Maksimal plasmakoncentrationer nås inden for den 1. time efter administration.

Dyreundersøgelser har vist, at elcatonin efter parenteral administration primært metaboliseres via proteolyse i nyrene. Metabolitterne besidder ikke elcatonins specifikke biologiske aktivitet.

Biotilgængeligheden efter intramuskulær injektion hos mennesker er høj og sammenlignelig med andre calcitoniner.

Elcatonin har kort absorptions- og eliminationshalveringstid på ca. 4 timer. Elcatonin og dets metabolitter udskilles via renal (73%) og galde (7%) ekskretion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er udført konventionelle langtidsstudier vedrørende toksicitet, reproduktion og mutagenicitet på forsøgsdyr. Elcatonin har intet embryotoksisk, teratogent eller mutagent potentiale.

Elcatonin passerer ikke placentabarrieren.

Der er hos diegivende dyr, der fik calcitonin, observeret suppression af mælkeproduktionen. Calcitonin udskilles i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

6.2 Uforligeligheder

6.3 Opbevaringstid

6.4 Særlige opbevaringsforhold

6.5 Emballage (art og indhold)

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

7. **INDEHAVER AF MARKEDFØRINGSTILLADELSEN**

8. **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

9. **DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

INTRANASALT LAKSECALCITONIN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{Lægemidlets (sær)navn <styrke> <lægemedelform>}

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Firmaspecifikt

Hjælpestoffer er anført under punkt 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Næsespray, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af verificeret post-menopausal osteoporose med henblik på reduktion af risiko for vertebrale frakturer. Der er ikke vist reduktion i hoftefrakturer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af intranasalt calcitonin til behandling af verificeret post-menopausal osteoporose er 200 IE en gang daglig. Anvendelse af intranasalt calcitonin anbefales sammen med tilstrækkelig indtagelse af calcium og vitamin D. Behandlingen skal administreres som langtidsbehandling (se pkt. 5.1 ”Farmakodynamiske egenskaber”).

Anvendelse til ældre patienter samt patienter med lever- eller nyreinsufficiens

Omfattende erfaring med anvendelse af intranasalt calcitonin til ældre har ikke vist tegn på reduceret tolerabilitet eller ændret dosisbehov. Dette gælder også patienter med ændret nyre-og leverfunktion.

Anvendelse til børn

Da intranasal calcitonin er indiceret til post-menopausale kvinder, er brug til børn ikke passende.

Bemærk

Udførlig information til patienten vedrørende brug angives i indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

Hypersensitivitet over for calcitonin (se punkt 4.8 ”Bivirkninger”) eller over for et eller flere hjælpestoffer (se punkt 6.1 ”Indholdsstoffer”).

Calcitonin er også kontraindiceret til patienter med hypocalcæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Undersøgelse af næsen bør udføres inden behandlingen påbegyndes og hvis der er næsesygdomme, bør behandling ikke påbegyndes. Hvis der opstår svær ulceration af den nasale mucosa (f.eks. penetration under mucosa eller lignende med svær blødning), skal intranasalt calcitonin seponeres. Ved mild ulceration, kan medicinen afbrydes midlertidigt, indtil ulcerationen er ophelet.

Da calcitonin er et peptid, er der risiko for systemiske allergiske reaktioner, og der er indberettet allergi-lignende reaktioner, inklusive isolerede tilfælde af anafylaktisk shock, hos patienter der har fået

intranasalt calcitonin. Hudtest af patienter, hvor der er mistanke om overfølsomhed over for calcitonin, bør overvejes inden behandling påbegyndes.

Hjælpestoffet benzalkoniumchlorid er irriterende og kan forårsage irritation i den nasale mucosa (firma-specifikt).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke indberettet lægemiddelinteraktioner med intranasalt laksecalcitonin.

4.6 Graviditet og amning

Da intranasalt calcitonin er indiceret til postmenopausale kvinder, er der ikke udført studier med gravide eller ammende kvinder. Derfor må intranasalt calcitonin ikke administreres til sådanne patienter. Dog har dyrestudier ikke vist embryotoksisk eller teratogent potentiale. Lakse calcitonin synes ikke at passere placentabarrieren hos dyr.

Det vides ikke om stoffet udskilles i modermælk. Det er vist, at laksecalcitonin nedsætter laktationen og udskilles i mælken hos dyr.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ingen data vedrørende effekten af intranasalt calcitonin på evnen til at føre motorkøretøj og anvende maskiner. Intranasalt calcitonin kan forårsage forbigående svimmelhed (se punkt 4.8 "Bivirkninger"), som kan påvirke patientens reaktionsevne. Patienten bør derfor advares om, at der kan opstå forbigående svimmelhed, og at de i så fald ikke bør føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hyppighedskategorier:

Meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); usædvanlig (>1/1.000, <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), herunder enkeltstående tilfælde.

Gastrointestinale sygdomme:

Almindelig: kvalme, diarré, abdominale smerter

Usædvanlig: opkastning

Karsygdomme:

Almindelig: rødmen

Usædvanlig: hypertension

Sygdomme i åndedrætsorganer:

Meget almindelig: rhinitis (inklusive tør næse, nasalt ødem, nasal kongestion, nysen, allergisk rhinitis), uspecificerede symptomer fra næsen (f.eks. nasal passageirritation, papular udslæt, parosmi, erythem, abrasion)

Almindelig: ulcerativ rhinitis, sinusitis, epistaxis, pharyngitis

Usædvanlig: hoste

Disse hændelser er sædvanligvis milde (i ca. 80% af indberetningerne) og seponeringskrævende hos færre end 5% af tilfældene

Sygdomme i nervesystemet:

Almindelig: svimmelhed, hovedpine, dysgeusi

Sygdomme i sansorganer:

Usædvanlig: synsforstyrrelser

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Usædvanlig: ødem (ansigtsødem, perifer og generaliseret ødem)

Sygdomme i bevægeapparatet:

Almindelig: muskelskeletale smerter

Usædvanlig: arthralgi

Forstyrrelser i immunsystemet:

Usædvanlig: hypersensitivitetsreaktioner, såsom generaliserede hudreaktioner, flushing, ødem (ansigtsødem, perifer og generaliseret ødem), hypertension, arthralgi og pruritus

Meget sjælden: allergiske og anafylaktoid-lignende reaktioner, såsom takykardi, hypotension, kredsløbskollaps og anafylaktisk shock.

Undersøgelser:

Sjælden: udvikling af neutraliserende antistoffer for calcitonin. Udviklingen af disse antistoffer er sædvanligvis ikke forbundet med tab af klinisk effekt, selvom deres tilstedeværelse efter langtidsbehandling med høje doser calcitonin hos en lille procentdel af patienterne kan medføre nedsat respons over for præparatet. Tilstedeværelsen af antistoffer synes ikke at være forbundet med allergiske reaktioner, som er sjældne. Calcitoninreceptor nedjustering kan også medføre nedsat klinisk respons hos en lille procentdel af patienterne efter langtidsbehandling med høje doser.

Almene lidelser:

Almindelig: træthed

Usædvanlig: influenzalignende sygdom

4.9 Overdosering

Kvalme, opkastning, rødmen og svimmelhed vides at være dosisafhængige, når calcitonin administreres parenteralt. Der er administreret enkelt-doser (op til 10.000 IE) laksecalcitonin parenteralt uden bivirkninger ud over kvalme og opkastning og exacerbation af farmakologiske virkninger. Sådanne hændelser kan derfor også forventes at opstå i forbindelse med en overdosis intranasalt calcitonin. Der er dog administreret doser af intranasalt calcitonin på op til 1600 IE som enkelt-dosis og op til 800 IE per dag i 3 dage, uden at der er opstået alvorlige bivirkninger. Hvis der forekommer symptomer på overdosering, bør behandlingen være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

Farmakoterapeutisk gruppe: anti-parathyroidhormon, ATC-kode: H05BA01 (calcitonin, laks).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Calcitonin er et calciotropisk hormon, som hæmmer knogleresorptionen ved direkte virkning på osteoklasterne. Ved at hæmme osteoklastaktiviteten via dets specifikke receptorer, nedsætter laksecalcitonin knogleresorptionen.

Calcitonin reducerer markant knogleomsætningen i tilstande med øget knogleresorptions-hastighed, såsom osteoporose.

Det er i knoglehistomorfometriske undersøgelser af såvel mennesker som dyr vist, at der ikke er mineraliseringsdefekt ved calcitonin.

I farmakologiske studier har calcitonin vist at have analgetisk aktivitet i dyremodeller.

Intranasalt calcitonin giver klinisk relevant biologisk respons hos mennesker, vist ved øgning i urinudskillelsen af calcium, fosfor og natrium (ved at reducere den tubulære genoptagelse) og reduktion i urinudskillelsen af hydroxyprolin. Langtidsbehandling med intranasalt calcitonin supprimerer

signifikant de biokemiske markører for knogleomsætningen, såsom serum C-telopeptider (sCTX) og skeletale isoenzymer af alkalisk fosfatase.

Intranasalt calcitonin medfører statistisk signifikant øgning på 1-2% i den lumbale BMD (Bone Mineral Density) hvilket er tydeligt fra år 1 og opretholdes i op til 5 år. Hofte-BMD opretholdes.

I et 5-årigt studie med postmenopausale kvinder (PROOF-studiet), medførte administration af 200 IE intranasalt lakse calcitonin en reduktion på 33% i den relative risiko for at udvikle vertebrale frakturer. Den relative risiko for at udvikle vertebrale frakturer sammenlignet med placebo (behandling med vitamin D og calcium alene) hos alle patienter behandlet med daglige doser på 200 IE var 0,67 (95% CI: 0,47-0,97). Den absolutte risiko for at udvikle vertebrale frakturer over en periode på 5 år var reduceret fra 25,9% i placebogruppen til 17,8% i 200 IE-gruppen. Der er ikke vist reduktion i hoftefrakturer. Den anbefalede dosis af intranasalt calcitonin til behandling af verificeret postmenopausal osteoporose er 200 IE en gang daglig. Højere doser var ikke mere effektive.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske parametre for intranasalt administreret laksecalcitonin er svære at kvantificere pga. utilstrækkelig sensitivitet og usikker specificitet af de tilgængelige immunotest-metoder, der hidtil har været anvendt i studier. Biotilgængeligheden af 200 IE i forhold til parenteral administration er mellem 2 og 15%. Intranasalt calcitonin absorberes hurtigt gennem den nasale mucosa, og maksimale plasma-koncentrationer nås inden for den 1. time efter administration. Eliminationshalveringstiden er beregnet til ca. 16-43 minutter, og der er ikke set tegn på akkumulering ved gentagne doser. Doser over de anbefalede medfører højere blodniveauer (vist ved øget AUC), men den relative biotilgængelighed øges ikke. Som med andre polypeptidhormoner er der ikke meget formål i at monitorere plasmaniveauer af laksecalcitonin, da disse ikke er direkte prædikative for det terapeutiske respons. Calcitoninaktiviteten skal derfor evalueres ved hjælp af kliniske effektparametre.

Plasma-proteinbindingen er 30-40%.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er udført konventionelle langtidsstudier vedrørende toksicitet, reproduktion, mutagenicitet og carcinogenicitet på forsøgsdyr. Derudover er nasaltolerance undersøgt hos hunde og aber.

Laksecalcitonin har intet embryotoksisk, teratogent eller mutagent potentiale. Daglig intranasal administration af høje doser calcitonin formuleringen indeholdende 0,01% benzalkonium-chlorid i 26 uger var veltolereret hos aber.

Der er indberettet øget forekomst af hypofyseadenomer hos rotter der fik syntetisk calcitonin i 1 år. Dette anses for værende artsspecifikt og uden klinisk relevans.

Laksecalcitonin passerer ikke placentabarrieren.

Der er hos diegivende dyr, der fik calcitonin, observeret nedsættelse af mælkeproduktionen. Calcitonin udskilles i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

6.2 Uforligeligheder

6.3 Opbevaringstid

6.4 Særlige opbevaringsforhold

- 6.5 Emballage (art og indhold)**
- 6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>**

- 7. INDEHAVER AF MARKEDFØRINGSTILLADELSEN**

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

- 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

INTRANASALT ELCATONIN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{Lægemidlets (sær)navn <styrke> <lægemedelform>}

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Elcatonin er en ålecalcitonin analog

Firmaspecifikt

Hjælpestoffer er anført under punkt 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Næsespray, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af verificeret post-menopausal osteoporose med henblik på reduktion af risiko for vertebrale frakturer. Der er ikke vist reduktion i hoftefrakturer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af intranasalt calcitonin til behandling af verificeret post-menopausal osteoporose er 80 IE en gang daglig. Anvendelse af intranasalt calcitonin anbefales sammen med tilstrækkelig indtagelse af calcium og vitamin D. Behandlingen skal administreres som langtidsbehandling (se pkt. 5.1 ”Farmakodynamiske egenskaber”).

Anvendelse til ældre patienter samt patienter med lever- eller nyreinsufficiens

Erfaring med anvendelse af intranasalt calcitonin til ældre har ikke vist tegn på reduceret tolerabilitet eller ændret dosisbehov. Dette gælder også patienter med ændret nyre-og leverfunktion.

Anvendelse til børn

Da intranasal calcitonin er indiceret til post-menopausale kvinder, er brug til børn ikke passende.

Bemærk

Udførlig information til patienten vedrørende brug angives i indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

Hypersensitivitet over for calcitonin (se punkt 4.8 ”Bivirkninger”) eller over for et eller flere hjælpestoffer (se punkt 6.1 ”Indholdsstoffer”).

Calcitonin er også kontraindiceret til patienter med hypocalcæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Undersøgelse af næsen bør udføres inden behandlingen påbegyndes og hvis der er næsesygdomme, bør behandling ikke startes. Hvis der opstår svær ulceration af den nasale mucosa (f.eks. penetration under mucosa eller lignende med svær blødning), skal intranasalt calcitonin seponeres. Ved mild ulceration, kan medicinen afbrydes midlertidigt, indtil ulcerationen er ophelet.

Da calcitonin er et peptid, er der risiko for systemiske allergiske reaktioner, og der er indberettet allergi-lignende reaktioner, inklusive isolerede tilfælde af anafylaktisk shock, hos patienter der har fået intranasalt calcitonin. Hudtest af patienter, hvor der er mistanke om overfølsomhed over for calcitonin, bør overvejes inden behandling påbegyndes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke indberettet lægemiddelinteraktioner med intranasalt elcatonin.

4.6 Graviditet og amning

Da intranasalt calcitonin er indiceret til postmenopausale kvinder, er der ikke udført studier med gravide eller ammende kvinder. Derfor må intranasalt calcitonin ikke administreres til sådanne patienter. Dog har dyrestudier ikke vist embryotoksisk eller teratogent potentiale. Elcatonin synes ikke at passere placentabarrieren hos dyr.

Det vides ikke om elcatonin udskilles i modermælk. Det frarådes derfor at amme under behandlingen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ingen data vedrørende effekten af intranasalt calcitonin på evnen til at føre motorkøretøj og anvende maskiner. Intranasalt calcitonin kan forårsage forbigående svimmelhed (se punkt 4.8 ”Bivirkninger”), som kan påvirke patientens reaktionsevne. Patienten bør derfor advares om, at der kan opstå forbigående svimmelhed, og at de i så fald ikke bør føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observeret under behandling med elcatonin er de samme som rapporteret ved dosering med laksecalcitonin.

Hyppighedskategorier:

Meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); usædvanlig (>1/1.000, <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), herunder enkeltstående tilfælde.

Gastrointestinale sygdomme:

Almindelig: kvalme, diarré, abdominale smerter

Usædvanlig: opkastning

Karsygdomme:

Almindelig: rødmen

Usædvanlig: hypertension

Sygdomme i åndedrætsorganer:

Meget almindelig: rhinitis (inklusive tør næse, nasalt ødem, nasal kongestion, nysen, allergisk rhinitis), uspecificerede symptomer fra næsen (f.eks. nasal passageirritation, papular udslæt, parosmi, erythem, abrasion)

Almindelig: ulcerativ rhinitis, sinusitis, epistaxis, pharyngitis

Usædvanlig: hoste

Disse hændelser er sædvanligvis milde (i ca. 80% af indberetningerne) og seponeringskrævende hos færre end 5% af tilfældene.

Sygdomme i nervesystemet:

Almindelig: svimmelhed, hovedpine, dysgeusi

Sygdomme i sanseorganer:

Usædvanlig: synsforstyrrelser

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Usædvanlig: ødem (ansigtsødem, perifer og generaliseret ødem)

Sygdomme i bevægeapparatet:

Almindelig: muskelskeletale smerter

Usædvanlig: arthralgi

Forstyrrelser i immunsystemet:

Usædvanlig: hypersensitivitetsreaktioner, såsom generaliserede hudreaktioner, rødmen, ødem (ansigtsødem, perifer og generaliseret ødem), hypertension, arthralgi og pruritus

Meget sjælden: allergiske og anafylaktoid-lignende reaktioner, såsom takykardi, hypotension, kredsløbskollaps og anafylaktisk shock.

Undersøgelser:

Sjælden: udvikling af neutraliserende antistoffer for calcitonin. Udviklingen af disse antistoffer er sædvanligvis ikke forbundet med tab af klinisk effekt, selvom deres tilstedeværelse efter langtidsbehandling med høje doser calcitonin hos en lille procentdel af patienterne kan medføre nedsat respons over for præparatet. Tilstedeværelsen af antistoffer synes ikke at være forbundet med allergiske reaktioner, som er sjældne. Calcitoninreceptor nedjustering kan også medføre nedsat klinisk respons hos en lille procentdel af patienterne efter langtids-behandling med høje doser.

Almene lidelser:

Almindelig: træthed

Usædvanlig: influenzalignende sygdom

4.9 Overdosering

Kvalme, opkastning, rødmen og svimmelhed vides at være dosisafhængige, når calcitonin administreres parenteralt. Men, ingen tilfælde af overdosering er rapporteret. Hvis der forekommer symptomer på overdosering, bør behandlingen være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

Farmakoterapeutisk gruppe: anti-parathyroidhormon, ATC-kode: H05BA04 (elcatonin).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Calcitonin er et calciotropisk hormon, som hæmmer knogleresorptionen ved direkte virkning på osteoklasterne. Ved at hæmme osteoklastaktiviteten via dets specifikke receptorer, nedsætter elcatonin knogleresorptionen.

Calcitonin reducerer markant knogleomsætningen i tilstande med øget knogleresorptions-hastighed, såsom osteoporose.

Det er i knoglehistomorfometriske undersøgelser af såvel mennesker som dyr vist, at der ikke er mineraliseringsdefekt ved calcitonin.

I farmakologiske studier har calcitonin vist at have analgetisk aktivitet i dyremodeller.

Intranasalt calcitonin giver klinisk relevant biologisk respons hos mennesker, vist ved øgning i urinudskillelsen af calcium, fosfor og natrium (ved at reducere den tubulære genoptagelse) og reduktion i urinudskillelsen af hydroxyprolin. Langtidsbehandling med intranasalt calcitonin supprimerer signifikant de biokemiske markører for knogleomsætningen, såsom serum C-telopeptider (sCTX) og skeletale isoenzymer af alkalisk fosfatase.

Intranasalt calcitonin medfører statistisk signifikant øgning på 1-2% i den lumbale BMD (Bone Mineral Density) hvilket er tydeligt fra år 1 og opretholdes i op til 5 år. Hoft-BMD opretholdes.

I et 5-årigt studie med postmenopausale kvinder (PROOF-studiet), medførte administration af 200 IE intranasalt lakse calcitonin en reduktion på 33% i den relative risiko for at udvikle vertebrale frakturer. Den relative risiko for at udvikle vertebrale frakturer sammenlignet med placebo (behandling med vitamin D og calcium alene) hos alle patienter behandlet med daglige doser på 200 IE var 0,67 (95% CI: 0,47-0,97). Den absolutte risiko for at udvikle vertebrale frakturer over en periode på 5 år var reduceret fra 25,9% i placebogruppen til 17,8% i 200 IE-gruppen. Der er ikke vist reduktion i hoftefrakturer.

Den anbefalede dosis af intranasalt elcatonin til behandling af verificeret post-menopausal osteoporose er 80 IE en gang daglig. Højere doser var ikke mere effektive.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske parametre for intranasalt administreret elcatonin er svære at kvantificere pga. utilstrækkelig sensitivitet og usikker specificitet af de tilgængelige immunotest-metoder, der hidtil har været anvendt i studier. Biotilgængeligheden af 40 IE i forhold til parenteral administration er mellem 45 og 53%. Intranasalt calcitonin absorberes hurtigt gennem den nasale mucosa, og maksimale plasma-koncentrationer nås inden for den 1. time efter administration. Doser over de anbefalede medfører højere blodniveauer (vist ved øget AUC), men den relative biotilgængelighed øges ikke. Som med andre polypeptidhormoner er der ikke meget formål i at monitorere plasmaniveauer af elcatonin, da disse ikke er direkte prædikative for det terapeutiske respons. Calcitoninaktiviteten skal derfor evalueres ved hjælp af kliniske effektparametre.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er udført konventionelle langtidstudier vedrørende toksicitet, reproduktion og mutagenicitet på forsøgsdyr. Derudover er nasaltolerance undersøgt hos rotter og hunde.

Elcatonin har intet embryotoksisk, teratogent eller mutagent potentiale. Daglig intranasal administration af høje doser af elcatonin formuleringen indeholdende 2% ammonium glycyrrhizinate i 12 uger var veltolereret hos rotter og hunde.

Elcatonin passerer ikke placentabarrieren.

Der er hos diegivende dyr, der fik calcitonin, observeret nedsættelse af mælkeproduktionen. Calcitonin udskilles i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

6.2 Uforligeligheder

6.3 Opbevaringstid

6.4 Særlige opbevaringsforhold

6.5 Emballage (art og indhold)

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

7. INDEHAVER AF MARKEDFØRINGSTILLADELSEN

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
- 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**