

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 31 Widerspruchsverfahren für Calcitonin enthaltende Arzneimittel angehängt wurde.

Sie wird anschliessend nicht von der EMEA gepflegt oder aktualisiert, und mag daher nicht dem aktuellen Text entsprechen.

LACHS-CALCITONIN ZUR INJEKTION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{Bezeichnung des Arzneimittels <Stärke> <Darreichungsform>}

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

firmenspezifisch

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Calcitonin wird angewendet zur:

- Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem erlittenen osteoporotischen Fraktur
- Behandlung des Morbus Paget
- Hyperkalzämie in Folge von malignen Erkrankungen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur subkutanen oder intramuskulären Injektion oder zur intravenösen Infusion (Produkt - spezifisch) bei Personen, die mindestens 18 Jahre alt sind.

Um die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen herabzusetzen, die vor allem zu Beginn der Behandlung auftreten können, kann Lachs-Calcitonin vor dem Schlafengehen angewendet werden.

Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse:

Die empfohlene Dosierung beträgt 100 I.E. pro Tag oder 50 I.E. zwei mal täglich subkutan oder intramuskulär über 2 bis 4 Wochen. Vor Hydroxyprolin-Ausscheidung im UrinMobilisation kann die Dosis unter Umständen auf 50 I.E. täglich reduziert werden. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis der Patient wieder vollständig mobilisiert ist.

Morbus Paget:

Die empfohlene Dosierung beträgt 100 I.E. pro Tag subkutan oder intramuskulär. Klinische und biochemische Veränderungen wurden jedoch auch mit einem Minimaldosis-Behandlungsschema von 50 I.E. dreimal wöchentlich erzielt. Die Dosierung muss den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Indikation und dem Ansprechen des Patienten. Die Wirkung von Calcitonin kann anhand der Messung geeigneter Marker der Knochenresorption, wie beispielsweise der alkalischen Phosphatase oder der Hydroxyprolin- bzw. Desoxypyridinolin-Werte im Harn, überwacht werden. Wenn sich der Zustand des Patienten bessert, kann die Dosis reduziert werden.

Hyperkalzämie infolge von Malignität

Die empfohlenen Initialdosis beträgt 100 I.E. alle 6 bis 8 Stunden mittels subkutaner oder intramuskulärer Injektion. Außerdem kann Lachs-Calcitonin nach vorhergehender Rehydratation intravenös injiziert werden.

Sollte das Ansprechen hierauf nach ein oder zwei Tagen nicht zufriedenstellend sein, kann die Dosis auf maximal 400 I.E. alle 6 bis 8 Stunden erhöht werden. In schweren Fällen oder bei Notfällen können über eine Zeitspanne von mindestens 6 Stunden bis zu 10 I.E. / kg Körpergewicht in 500 ml 0,9%iger w/v Natriumchloridlösung als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Erfahrungen mit der Anwendung von Calcitonin bei älteren Patienten ergeben sich keine Hinweise auf eine schlechtere Verträglichkeit oder auf einen geänderten Dosierungsbedarf. Dies trifft auch für Patienten mit Leberfunktionsstörungen zu. Die metabolische Clearance ist bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sehr viel geringer als bei gesunden Probanden . Die klinische Relevanz dieses Befundes ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile .

Calcitonin ist außerdem bei Patienten mit Hypokalzämie kontraindiziert

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Calcitonin ein Peptid ist, besteht die Möglichkeit systemischer allergischer Reaktionen. Allergische Reaktionen, einschließlich Einzelfälle von anaphylaktischem Schock, wurden bei Patienten beschrieben, die Calcitonin erhalten haben. Solche Reaktionen sollten von generalisierten oder lokalen Rötungen (flush) unterschieden werden. Hierbei handelt es sich um häufige, nicht-allergische Wirkungen von Calcitonin (siehe 4.8). Bei Patienten, mit Verdacht auf eine Überempfindlichkeit gegen Calcitonin, muss vor Beginn der Behandlung ein Hauttest in durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Serum-Kalziumspiegel können zu Behandlungsbeginn vorübergehend unter die Normalwerte absinken. Dies trifft insbesondere für Patienten mit ungewöhnlich hohen Knochenumsatzraten zu. Dieser Effekt wird mit der Verringerung der Osteoklastenaktivität abgeschwächt. Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Kalzium-Kanalblockern ist jedoch Vorsicht geboten. Die Dosierungen dieser Arzneimittel müssen möglicherweise angesichts der Tatsache, dass ihre Wirkungen durch Veränderungen der zellulären Elektrolytkonzentrationen modifiziert werden können, erneut eingestellt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calcitonin und Bisphosphonaten können additive, kalziumsenkende Effekte auftreten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zu Calcitonin wurden keine Studien an Schwangeren durchgeführt. Calcitonin darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn die Behandlung vom Arzt als absolut unerlässlich gehalten wird.

Es liegen keine Informationen darüber vor, ob die Substanz beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Bei Tieren wurde gezeigt, dass Calcitonin die Milchbildung hemmt und in die Muttermilch übergeht (siehe 5.3). Deshalb wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen (siehe 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Daten über die Auswirkung von Calcitonin zur Injektion auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen liegen nicht vor. Calcitonin zur Injektion kann vorübergehend Schwindel hervorrufen (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“), durch die die Reaktionsfähigkeit der Patienten beeinträchtigt werden

könnte. Die Patienten müssen daher auf die Möglichkeit des Auftretens von vorübergehendem Schwindel hingewiesen werden. In diesem Fall dürfen die Patienten weder Auto fahren noch Maschinen bedienen

4.8 Nebenwirkungen

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10000, < 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich Einzelfälle.

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Übelkeit mit oder ohne Erbrechen treten bei ca. 10% der mit Calcitonin behandelten Patienten auf. Dieser Effekt ist zu Beginn der Behandlung offensichtlicher und tendiert dazu, sich bei fortgesetzter Anwendung oder bei Dosisreduktion abzumildern oder ganz zu verschwinden. Falls erforderlich, kann ein Antiemetikum gegeben werden. Übelkeit / Erbrechen sind seltener, wenn die Injektionen am Abend oder nach einer Mahlzeit gegeben werden.

Gelegentlich: Durchfall

Vaskuläre Störungen

Sehr häufig:

Hautrötung (“flush”) im Gesicht oder am Oberkörper. Dabei handelt es sich nicht um allergische Reaktionen. Dieser Effekt ist auf die pharmakologische Wirkung zurückzuführen. Für gewöhnlich tritt er innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Anwendung auf.

Allgemeine Störungen und Beschwerden am Ort der Anwendung

Gelegentlich: Lokale Entzündungsreaktionen am Ort der subkutanen oder intramuskulären Injektion.

Haut- und subkutane Gewebsstörungen:

Gelegentlich: Hautausschlag

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Metallischer Geschmack im Mund, Schwindel

Störungen des Uro-Genital-Systems

Gelegentlich: verstärkte Diurese

Metabolische und Ernährungsstörungen

Selten: Bei Patienten mit einem hohen Knochenstoffwechsel (Paget-Krankheit oder junge Patienten) kann 4 bis 6 Stunden nach der Anwendung eine vorübergehende, üblicherweise asymptomatische Senkung des Serumkalziums auftreten.

Untersuchungen

Selten: Bildung neutralisierender Antikörper gegen Calcitonin. Das Entstehen dieser Antikörper steht normalerweise nicht mit einem Verlust der klinischen Wirksamkeit in Zusammenhang, auch wenn ihr Vorhandensein bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten nach der Langzeitbehandlung mit Calcitonin zu einem herabgesetzten Ansprechen auf das Präparat führen könnte. Das Vorhandensein von Antikörpern scheint nicht mit den nur selten auftretenden allergischen Reaktionen in Beziehung zu stehen. Eine Down-Regulation von Calcitonin Rezeptoren kann ebenfalls ein Grund für eine verminderte klinische Ansprechbarkeit bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten während der Langzeitbehandlung sein.

Störungen des Immunsystems

Sehr selten: Schwere allergische Reaktionen wie beispielsweise Bronchospasmus, Anschwellen von Zunge und Rachenraum und in Einzelfällen anaphylaktischer Schock.

4.9 Überdosierung

Es ist bekannt, dass Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung (“flush”) und Schwindel dosisabhängig auftreten, wenn Calcitonin parenteral gegeben wird. In einzelnen Dosen wurden bis zu 10.000 I.E. Lachs-Calcitonin zur Injektion gegeben, ohne dass andere Nebenwirkungen als Übelkeit und Erbrechen oder eine übersteigerte pharmakologische Wirkungen aufgetreten wären.

Wenn Anzeichen einer Überdosierung auftreten, muss eine symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antagonist des Parathormons („Antiparathormon“), ATC-Code: H05 BA 01 (Lachs-Calcitonin)

Die pharmakologischen Eigenschaften der synthetischen und der rekombinannten Proteine sind erwiesenermaßen qualitativ und quantitativ äquivalent.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Als calcitropes Hormon hemmt Calcitonin die Knochenresorption aufgrund einer direkten Wirkung auf die Osteoklasten. Durch die Hemmung der Osteoklastenaktivität über spezifische Rezeptoren verringert Lachs-Calcitonin die Knochenresorption. In pharmakologischen Studien konnte eine analgetische Wirkung von Calcitonin am Tiermodell nachgewiesen werden.

Bei Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption wie Morbus Paget oder bei einem akuten Verlust an Knochenmasse nach plötzlichen Immobilisation reduziert Lachs-Calcitonin deutlich die Knochenumbaurate.

Histomorphologische Studien sowohl am Knochen des Menschen wie auch des Tieres haben nachgewiesen, dass die Anwendung von Calcitonin nicht zu Mineralisationsdefekten führt.

Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Erkrankungen des Skelettsystems einschließlich Morbus Paget und Osteoporose wurden nach der Behandlung mit Calcitonin Verringerungen der Knochenresorption festgestellt, was auf der Grundlage einer Herabsetzung der Hydroxyprolin- und Desoxypyridinolin-Werte im Harn ermittelt wurde.

Die eine Senkung des Kalziums hervorruhende Wirkung des Calcitonins basiert sowohl auf einem verringerten Efflux von Kalzium aus dem Knochen in die Extrazellularflüssigkeit als auch auf der Hemmung der Kalzium-Rückresorption durch die Nierentubuli.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Generelle Eigenschaften des arzneilich wirksamen Bestandteils:
Lachs-Calcitonin wird schnell resorbiert und eliminiert.

Plasmaspitzenpiegel werden innerhalb der ersten Stunde nach der Gabe erreicht.

Tierstudien haben gezeigt, dass Calcitonin nach parenteraler Anwendung primär anhand von Proteolyse in der Niere verstoffwechselt wird. Die Metaboliten besitzen nicht die spezifische biologische Aktivität von Calcitonin.

Beim Menschen ist die Bioverfügbarkeit nach der subkutanen und intramuskulären Injektion hoch und für beide Anwendungen ähnlich (71% beziehungsweise 66%).

Calcitonin besitzt eine kurze Resorptions- und Eliminationshalbwertzeit von 10-15 Minuten beziehungsweise 50-80 Minuten. Calcitonin vom Lachs wird vor allem und nahezu ausschließlich in den Nieren abgebaut, wobei pharmakologisch inaktive Fragmente des Moleküls entstehen. Deshalb ist die metabolische Clearance bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sehr viel geringer als bei

gesunden Probanden . Die klinische Relevanz dieses Befundes ist jedoch nicht bekannt

Die Plasmaprotein-Bindung beträgt 30 bis 40%.

Patienten-spezifische Merkmale

Es besteht eine Beziehung zwischen der subkutan verabreichten Dosis Calcitonin und den Plasmaspitzenpiegeln. Nach parenteraler Anwendung von 100 I.E. Calcitonin liege der Plasmaspitzenpiegel zwischen circa 200 und 400 pg/ml. Höhere Blutspiegel können mit einer erhöhten Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen einhergehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden die üblichen präklinischen Untersuchungen zur chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität an Labortieren durchgeführt.

Lachs-Calcitonin besitzt weder ein embryotoxisches, teratogenes noch mutagenes Potenzial.

Bei Ratten, die synthetisches Calcitonin über 1 Jahr erhielten, wurde über eine erhöhte Inzidenz von Hypophysentumoren berichtet. Man nimmt an, dass dieser Effekt speziespezifisch ist und keine klinische Relevanz besitzt.

Lachs-Calcitonin passiert nicht die Plazentaschranke.

Bei mit Calcitonin behandelten, laktierenden Tieren wurde eine Unterdrückung der Milchbildung beobachtet. Calcitonine treten in die Milch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6.4 Besondere Lagerungshinweise

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6.6 Hinweise für die Handhabung

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

{Name und Adresse}

8. ZULASSUNGNUMMERN

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

HUMAN-CALCITONIN ZUR INJEKTION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{Bezeichnung des Arzneimittels <Stärke> <Darreichungsform>}

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

firmenspezifisch

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (firmenspezifisch)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Calcitonin wird angewendet zur:

- Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem erlittenen osteoporotischen Fraktur
- Behandlung des Morbus Paget
- Hyperkalzämie in Folge von malignen Erkrankungen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur subkutanen oder intramuskulären Injektion oder zur intravenösen Infusion (Produkt - spezifisch) bei Personen, die mindestens 18 Jahre alt sind.

Um die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen herabzusetzen, die vor allem zu Beginn der Behandlung auftreten können, kann Human-Calcitonin vor dem Schlafengehen angewendet werden.

Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse:

Die empfohlene Dosierung beträgt 0,5 mg einmal täglich oder 0,25 mg zweimal täglich subkutan oder intramuskulär für 2 bis 4 Wochen. Vor der Mobilisation kann die Dosis unter Umständen auf 0,25 mg täglich reduziert werden. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis der Patient wieder vollständig mobilisiert ist.

Morbus Paget:

Die Dosierung muss den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Als Anfangsdosis werden 0,5 mg pro Tag subkutan oder intramuskulär während mehrerer Wochen empfohlen. Je nach Reaktion des Patienten kann dann diese Dosis für die Dauertherapie auf 0,5 mg zweimal pro Tag erhöht oder beispielsweise auf 0,25 mg pro Tag bzw. 0,5 mg 2-3 mal wöchentlich gesenkt werden.

Zur Kontrolle der Wirksamkeit von Human-Calcitonin sollten die alkalische Phosphatase im Serum und die Hydroxyprolin-Ausscheidung im Urin vor der Behandlung während der ersten drei Monate der Behandlung und falls die Therapie fortgesetzt werden muss in Intervallen (von ungefähr 3-6 Monaten) bestimmt werden. Klinische und radiologische Anhaltspunkte, wie auch Änderungen in der Serum alkalischen Phosphatase und der Hydroxyprolin-Ausscheidung im Urin sollten eine Richtlinie für die Dosisanpassung sein.

Die Behandlung sollte 6 Monate oder länger fortgeführt werden. Wenn es nach Abbruch der Behandlung später erneut zu einer Verschlechterung des Zustandes kommt (deutlicher Anstieg der

biochemischen Parameter und das Wiederauftreten von Symptomen oder von radiologischen Zeichen), sollte die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Hyperkalzämie infolge von Malignität

Für die Akutbehandlung sind 0,5 mg Human-Calcitonin alle 6 Stunden durch eine langsame intravenöse Injektion, nach vorangegangener Rehydratation, zu geben.

Das Serum-Kalzium muss alle 6 Stunden bestimmt werden. 12 Stunden nach der Normalisierung des Serum-Kalzium-Spiegels kann die Behandlung beendet werden.

Der therapeutische Effekt wird im Allgemeinen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung erzielt. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen, führt eine Dosierhöhung nicht zu einer weiteren Senkung des Serum-Kalzium-Spiegels. Einige Tage nach Beendigung der Behandlung wird ein Wiederanstieg des Serum-Kalziums beobachtet.

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Aus den Erfahrungen mit der Anwendung von Calcitonin bei älteren Patienten ergeben sich keine Hinweise auf eine schlechtere Verträglichkeit oder auf einen geänderten Dosierungsbedarf. Dies trifft auch für Patienten mit Leberfunktionsstörungen zu. Die metabolische Clearance ist bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sehr viel geringer als bei gesunden Probanden. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist jedoch nicht bekannt (Siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile .

Calcitonin ist außerdem bei Patienten mit Hypokalzämie kontraindiziert

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Calcitonin ein Peptid ist, besteht die Möglichkeit systemischer allergischer Reaktionen. Allergische Reaktionen, einschließlich Einzelfälle von anaphylaktischem Schock, wurden bei Patienten beschrieben, die Calcitonin erhalten haben. Solche Reaktionen sollten von generalisierten oder lokalen Rötungen (flush) unterschieden werden. Hierbei handelt es sich um häufige, nicht-allergische Wirkungen von Calcitonin (siehe 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Serum-Kalziumspiegel können zu Behandlungsbeginn vorübergehend unter die Normalwerte absinken. Dies trifft insbesondere für Patienten mit ungewöhnlich hohen Knochenumsatzraten zu. Dieser Effekt wird mit der Verringerung der Osteoklastenaktivität abgeschwächt. Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Kalzium-Kanalblockern ist jedoch Vorsicht geboten. Die Dosierungen dieser Arzneimittel müssen möglicherweise angesichts der Tatsache, dass ihre Wirkungen durch Veränderungen der zellulären Elektrolytkonzentrationen modifiziert werden können, erneut eingestellt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calcitonin und Bisphosphonaten können additive, kalziumsenkende Effekte auftreten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zu Calcitonin wurden keine Studien an Schwangeren durchgeführt. Aus Tierversuchen liegen keine Ergebnisse vor, die zeigen dass humanes Calcitonin frei von Teratogenität oder anderen den Embryo/Fötus schädigenden Nebenwirkungen ist. Calcitonin darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn die Behandlung vom Arzt als absolut unerlässlich gehalten wird.

Es liegen keine Informationen darüber vor, ob die Substanz beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Deshalb wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen (siehe 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Daten über die Auswirkung von Calcitonin zur Injektion auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen liegen nicht vor. Calcitonin zur Injektion kann vorübergehend Schwindel hervorrufen (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“), durch die die Reaktionsfähigkeit der Patienten beeinträchtigt werden könnte. Die Patienten müssen daher auf die Möglichkeit des Auftretens von vorübergehendem Schwindel hingewiesen werden. In diesem Fall dürfen die Patienten weder Auto fahren noch Maschinen bedienen

4.8 Nebenwirkungen

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10000, < 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich Einzelfälle.

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Übelkeit mit oder ohne Erbrechen treten bei ca. 10% der mit Calcitonin behandelten Patienten auf. Dieser Effekt ist zu Beginn der Behandlung offensichtlicher und tendiert dazu, sich bei fortgesetzter Anwendung oder bei Dosisreduktion abzumildern oder ganz zu verschwinden. Falls erforderlich, kann ein Antiemetikum gegeben werden. Übelkeit / Erbrechen sind seltener, wenn die Injektionen am Abend oder nach einer Mahlzeit gegeben werden.

Gelegentlich: Durchfall

Vaskuläre Störungen

Sehr häufig:

Hautrötung (“flush”) im Gesicht oder am Oberkörper. Dabei handelt es sich nicht um allergische Reaktionen. Dieser Effekt ist auf die pharmakologische Wirkung zurückzuführen. Für gewöhnlich tritt er innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Anwendung auf.

Allgemeine Störungen und Beschwerden am Ort der Anwendung

Gelegentlich: Lokale Entzündungsreaktionen am Ort der subkutanen oder intramuskulären Injektion.

Haut- und subkutane Gewebsstörungen:

Gelegentlich: Hautausschlag

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Metallischer Geschmack im Mund, Schwindel

Störungen des Uro-Genital-Systems

Gelegentlich: verstärkte Diurese

Metabolische und Ernährungsstörungen

Selten: Bei Patienten mit einem hohen Knochenstoffwechsel (Paget-Krankheit oder junge Patienten) kann 4 bis 6 Stunden nach der Anwendung eine vorübergehende, üblicherweise asymptomatische Senkung des Serumkalziums auftreten.

Störungen des Immunsystems:

Sehr selten: Schwere allergische Reaktionen wie beispielsweise Bronchospasmus, Anschwellen von Zunge und Rachenraum und in Einzelfällen anaphylaktischer Schock.

Untersuchungen:

Das Risiko für das Auftreten neutralisierender Antikörper ist auch in der Langzeittherapie gering, weil die Aminosäure-Sequenz identisch mit endogenem Human-Calcitonin ist.

4.9 Überdosierung

Es ist bekannt, dass Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung (“flush”) und Schwindel dosisabhängig auftreten, wenn Calcitonin parenteral gegeben wird. Es sind jedoch keine Fälle von Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antagonist des Parathormons („Antiparathormon“), ATC-Code: H05 BA 03 (Human-Calcitonin, synthetisch)

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Als calcitropes Hormon hemmt Calcitonin die Knochenresorption aufgrund einer direkten Wirkung auf die Osteoklasten. Durch die Hemmung der Osteoklastenaktivität über spezifische Rezeptoren verringert Human-Calcitonin die Knochenresorption. In pharmakologischen Studien konnte eine analgetische Wirkung von Calcitonin am Tiermodell nachgewiesen werden.

Bei Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption wie Morbus Paget oder bei einem akuten Verlust an Knochenmasse nach plötzlichen Immobilisation reduziert Human-Calcitonin deutlich die Knochenumbaurate.

Histomorphologische Studien sowohl am Knochen des Menschen wie auch des Tieres haben nachgewiesen, dass die Anwendung von Calcitonin nicht zu Mineralisationsdefekten führt.

Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Erkrankungen des Skelettsystems einschließlich Morbus Paget und Osteoporose wurden nach der Behandlung mit Calcitonin Verringerungen der Knochenresorption festgestellt, was auf der Grundlage einer Herabsetzung der Hydroxyprolin- und Desoxypyridinolin-Werte im Harn ermittelt wurde.

Die eine Senkung des Kalziums hervorrufende Wirkung des Calcitonins basiert sowohl auf einem verringerten Efflux von Kalzium aus dem Knochen in die Extrazellularflüssigkeit als auch auf der Hemmung der Kalzium-Rückresorption durch die Nierentubuli.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intramuskulär und subkutan verabreichten Einzeldosen von synthetischem Humancalcitonin erfolgt eine rasche systemische Aufnahme des exogenen Calcitonins. Die mittleren Spitzenkonzentrationen im Serum werden mit beiden Verabreichungsarten innerhalb von 20 Minuten erreicht. Die maximale Serumkonzentration beträgt im Durchschnitt 4 ng/ml nach intramuskulärer und 3-5 ng/ml nach subkutaner Injektion von 0,5 mg. Intramuskulär und subkutan verabreichte Dosen von 0,5 mg sind bioäquivalent im Hinblick auf die AUC-Werte im Serum. Die Spitzenkonzentrationen und AUC-Werte des exogenen Calcitonins im Serum erhöhen sich proportional zur Dosis, wenn subkutan 0,25 mg bzw. 0,5 mg synthetisches Humancalcitonin verabreicht werden. Exogenes Calcitonin wird aus dem Blutkreislauf rasch eliminiert; die mittlere apparante Halbwertszeit beträgt 1,1 h nach intramuskulärer und 1,1-1,4 h nach subkutaner Anwendung .

Eine mittlere metabolische Clearance von etwa 600 ml/min wurde unter Steady-state-Bedingungen - während konstanter intravenöser Infusion von Humancalcitonin - beibehalten. Nach intravenöser Einzelinjektion wurde ein durchschnittlicher Wert von 720 ml/min gefunden. Das apparante Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 11,4 l; bezogen auf ein Körpergewicht von 75 kg entspricht dies 0,15 l/kg.

Nach einer intravenösen Einzelinjektion von synthetischem humanen ^{125}I -Calcitonin wurden innerhalb von 48 Stunden 95 % der Dosis im Urin ausgeschieden; dabei entfielen 2,4 % der Dosis auf unverändertes ^{125}I -Calcitonin, der Rest auf jodierte Abbauprodukte.

Humancalcitonin wird primär und fast ausschließlich in den Nieren abgebaut, wobei pharmakologisch inaktive Bruchstücke des Moleküls entstehen. Die metabolische Clearance ist deshalb bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wesentlich geringer als bei gesunden Personen. Es ist jedoch nicht bekannt, welche klinische Bedeutung diesem Befund zukommt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen *in vitro* an bakteriellen oder eukaryotischen Zellen oder *in vivo* an Säugetieren zeigten keine direkte mutagene Wirkung von Human-Calcitonin. Bakterielle Mutagenitätstests ergaben bei Anwendung einer stoffwechselaktivierenden Methode positive Resultate. Diese Befunde sind höchstwahrscheinlich auf die Oxydation von hydrolytisch freigesetzten Aminosäuren zurückzuführen oder Zeichen eines durch Hydrolyseprodukte veränderten Bakterienwachstums und werden nicht als Hinweis auf mutagene Effekte von Human-Calcitonin betrachtet.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen am Tier wurden mit Human-Calcitonin nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6.4 Besondere Lagerungshinweise

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6.6 Hinweise für die Handhabung

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

{Name und Adresse}

8. ZULASSUNGNUMMERN

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ELCATONIN ZUR INJEKTION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{ Phantasiebezeichnung des Arzneimittels <Stärke> <Darreichungsform>}

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Elcatonin ist identisch mit Aal-Calcitonin

firmenspezifisch

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Elcatonin wird angewendet zur:

- Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem erlittenen osteoporotischen Fraktur
- Behandlung des Morbus Paget)
- Hyperkalzämie in Folge von malignen Erkrankungen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur intramuskulären Injektion oder zur intravenösen Infusion bei Personen, die mindestens 18 Jahre alt sind.

Um die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen herabzusetzen, die vor allem zu Beginn der Behandlung auftreten können, kann Elcatonin vor dem Schlafengehen angewendet werden.

Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse:

Die empfohlene Dosierung beträgt 40 I.E. pro Tag intramuskulär über 2 bis 4 Wochen. Vor Mobilisation kann die Dosis unter Umständen auf 40 I.E. an jedem weiteren Tag reduziert werden. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis der Patient wieder vollständig mobilisiert ist.

Morbus Paget:

Die empfohlene Dosierung beträgt 40 I.E. pro Tag intramuskulär. Klinische und biochemische Veränderungen wurden jedoch auch mit einem Minimaldosis-Behandlungsschema von 40 I.E. dreimal wöchentlich, erzielt. Die Wirkung von Calcitonin kann anhand der Messung geeigneter Marker der Knochenresorption, wie beispielsweise der alkalischen Phosphatase oder der Hydroxyprolin- bzw. Desoxypyridinolin-Werte im Harn, überwacht werden. Die Dosierung muss den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Indikation und dem Ansprechen des Patienten, sollte jedoch mindestens drei Monate betragen. Wenn sich der Zustand des Patienten bessert, kann die Dosis reduziert werden.

Hyperkalzämie infolge von Malignität

Die empfohlenen Initialdosis beträgt 40 I.E. alle 6 bis 8 Stunden mittels intramuskulärer Injektion. Außerdem kann Elcatonin nach vorhergehender Rehydratation intravenös injiziert werden.

Sollte das Ansprechen hierauf nach ein oder zwei Tagen nicht zufriedenstellend sein, kann die Dosis auf maximal 80 I.E. alle 6 bis 8 Stunden erhöht werden.

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Erfahrungen mit der Anwendung von Calcitonin bei älteren Patienten ergaben keine Hinweise auf eine schlechtere Verträglichkeit oder auf einen geänderten Dosierungsbedarf. Dies trifft auch für Patienten mit Leberfunktionsstörungen zu. Die metabolische Clearance ist bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sehr viel geringer als bei gesunden Probanden. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstige Bestandteile.

Calcitonin ist außerdem bei Patienten mit Hypokalzämie kontraindiziert.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Calcitonin ein Peptid ist, besteht die Möglichkeit systemischer allergischer Reaktionen. Allergische Reaktionen, einschließlich Einzelfälle von anaphylaktischem Schock, wurden bei Patienten beschrieben, die Calcitonin erhalten haben. Solche Reaktionen sollten von generalisierten oder lokalen Rötungen (flush) unterschieden werden. Hierbei handelt es sich um häufige, nicht-allergische Wirkungen von Calcitonin (siehe 4.8). Bei Patienten, mit Verdacht auf eine Überempfindlichkeit gegen Elcatonin, sollte vor Beginn der Behandlung ein Hauttest durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Serum-Kalziumspiegel können zu Behandlungsbeginn mit Elcatonin vorübergehend unter die Normalwerte absinken. Dies trifft insbesondere für Patienten mit ungewöhnlich hohen Knochenumsetsraten zu. Dieser Effekt wird mit der Verringerung der Osteoklastenaktivität abgeschwächt. Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Kalzium-Kanalblockern ist jedoch Vorsicht geboten. Die Dosierungen dieser Arzneimittel müssen möglicherweise angesichts der Tatsache, dass ihre Wirkungen durch Veränderungen der zellulären Elektrolytkonzentrationen modifiziert werden können, erneut eingestellt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calcitonin und Bisphosphonaten können additive, kalziumsenkende Effekte auftreten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zu Elcatonin wurden keine Studien an Schwangeren durchgeführt. Elcatonin darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn die Behandlung vom Arzt als absolut unerlässlich gehalten wird.

Es liegen keine Informationen darüber vor, ob die Substanz beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Deshalb wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen (siehe 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Daten über die Auswirkung von Elcatonin zur Injektion auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen liegen nicht vor. Elcatonin zur Injektion kann vorübergehend Schwindel hervorrufen (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“), durch die die Reaktionsfähigkeit der Patienten beeinträchtigt werden könnte. Die Patienten müssen daher auf die Möglichkeit des Auftretens von vorübergehendem Schwindel hingewiesen werden. In diesem Fall dürfen die Patienten weder Auto fahren noch Maschinen bedienen

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Elcatonin beobachteten wurden, sind die gleichen, die nach der Gabe von Lachs-Calcitonin beobachtet wurden.

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10000, < 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich Einzelfälle.

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Übelkeit mit oder ohne Erbrechen treten bei ca. 10% der mit Calcitonin behandelten Patienten auf. Dieser Effekt ist zu Beginn der Behandlung offensichtlicher und tendiert dazu, sich bei fortgesetzter Anwendung oder bei Dosisreduktion abzumildern oder ganz zu verschwinden. Falls erforderlich, kann ein Antiemetikum gegeben werden. Übelkeit / Erbrechen sind seltener, wenn die Injektionen am Abend oder nach einer Mahlzeit gegeben werden.

Gelegentlich: Durchfall

Vaskuläre Störungen

Sehr häufig:

Hautrötung (“flush”) im Gesicht oder am Oberkörper. Dabei handelt es sich nicht um allergische Reaktionen. Dieser Effekt ist auf die pharmakologische Wirkung zurückzuführen. Für gewöhnlich tritt er innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Anwendung auf.

Allgemeine Störungen und Beschwerden am Ort der Anwendung

Gelegentlich: Lokale Entzündungsreaktionen am Ort der intravenöse oder intramuskulären Injektion.

Haut- und subkutane Gewebsstörungen:

Gelegentlich: Hautausschlag

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Metallischer Geschmack im Mund, Schwindel

Störungen des Uro-Genital-Systems

Gelegentlich: verstärkte Diurese

Metabolische und Ernährungsstörungen

Selten: Bei Patienten mit einem hohen Knochenstoffwechsel (Paget-Krankheit oder junge Patienten) kann 4 bis 6 Stunden nach der Anwendung eine vorübergehende, üblicherweise asymptomatische Senkung des Serumkalziums auftreten.

Untersuchungen

Selten: Bildung neutralisierender Antikörper gegen Calcitonin. Das Entstehen dieser Antikörper steht normalerweise nicht mit einem Verlust der klinischen Wirksamkeit in Zusammenhang, auch wenn ihr Vorhandensein bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten nach der Langzeitbehandlung mit Calcitonin zu einem herabgesetzten Ansprechen auf das Präparat führen könnte. Das Vorhandensein von Antikörpern scheint nicht mit den nur selten auftretenden allergischen Reaktionen in Beziehung zu stehen. Eine Down-Regulation von Calcitonin Rezeptoren kann ebenfalls ein Grund für eine verminderte klinische Ansprechbarkeit bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten während der Langzeitbehandlung sein.

Störungen des Immunsystems

Sehr selten: Schwere allergische Reaktionen wie beispielsweise Bronchospasmus, Anschwellen von Zunge und Rachenraum und in Einzelfällen anaphylaktischer Schock.

4.9 Überdosierung

Es ist bekannt, dass Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung (“flush”) und Schwindel dosisabhängig auftreten, wenn Calcitonin parenteral gegeben wird.

Wenn Anzeichen einer Überdosierung auftreten, muss eine symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antagonist des Parathormons („Antiparathormon“), ATC-Code: H05B A04 (Elcatonin)

Die pharmakologischen Eigenschaften der synthetischen und der rekombinanten Proteine sind erweitermaßen qualitativ und quantitativ äquivalent.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Als calcitropes Hormon hemmt Calcitonin die Knochenresorption aufgrund einer direkten Wirkung auf die Osteoklasten. Durch die Hemmung der Osteoklastenaktivität über spezifische Rezeptoren verringert Calcitonin die Knochenresorption. In pharmakologischen Studien konnte eine analgetische Wirkung von Calcitonin am Tiermodell nachgewiesen werden.

Bei Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption wie Morbus Paget oder bei einem akuten Verlust an Knochenmasse nach plötzlichen Immobilisation reduziert Calcitonin deutlich die Knochenumbaurate.

Histomorphologische Studien sowohl am Knochen des Menschen wie auch des Tieres haben nachgewiesen, dass die Anwendung von Calcitonin nicht zu Mineralisationsdefekten führt.

Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Erkrankungen des Skelettsystems einschließlich Morbus Paget und Osteoporose wurden nach der Behandlung mit Calcitonin Verringerungen der Knochenresorption festgestellt, was auf der Grundlage einer Herabsetzung der Hydroxyprolin- und Desoxypyridinolin-Werte im Harn ermittelt wurde.

Die eine Senkung des Kalziums hervorrufende Wirkung des Calcitonins basiert sowohl auf einem verringerten Efflux von Kalzium aus dem Knochen in die Extrazellularflüssigkeit als auch auf der Hemmung der Kalzium-Rückresorption durch die Nierentubuli.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Generelle Eigenschaften des arzneilich wirksamen Bestandteils:

Elcatonin wird schnell resorbiert und eliminiert.

Plasmapitzenspiegel werden innerhalb der ersten Stunde nach der Anwendung erreicht.

Tierstudien haben gezeigt, dass Elcatonin nach parenteraler Anwendung primär anhand von Proteolyse in der Niere verstoffwechselt wird. Die Metaboliten besitzen nicht die spezifische biologische Aktivität von Elcatonin.

Beim Menschen ist die Bioverfügbarkeit nach der intramuskulären Injektion ähnlich hoch wie bei anderen Calcitoninen.

Elcatonin besitzt eine kurze Resorptions- und Eliminationshalbwertzeit von etwa 4 Stunden. Elcatonin und seine Metaboliten werden vollständig zu 73 % in den Nieren und zu 7 % in der Galle abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden die üblichen präklinischen Untersuchungen zur chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität und Mutagenität an Labortieren durchgeführt.

Elcatonin besitzt weder ein embryotoxisches, teratogenes noch mutagenes Potenzial.

Elcatonin passiert nicht die Plazentaschranke.

Bei mit Calcitonin behandelten, laktierenden Tieren wurde eine Unterdrückung der Milchbildung beobachtet. Calcitonine treten in die Milch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6.4 Besondere Lagerungshinweise

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6.6 Hinweise für die Handhabung

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

{Name und Adresse}

8. ZULASSUNGNUMMERN

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

INTRANASALEM LACHS-CALCITONIN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

firmenspezifisch

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

firmenspezifisch

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der gesicherten postmenopausalen Osteoporose zur Risikoreduktion von vertebralen Frakturen. Eine Reduktion von Hüftfrakturen wurde nicht nachgewiesen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von intranasalem Calcitonin beträgt für die Behandlung der gesicherten postmenopausalen Osteoporose 200 I.E. einmal täglich. Es wird empfohlen, intranasales Calcitonin gemeinsam mit einer ausreichenden Menge von Kalzium und Vitamin D anzuwenden.

Die Anwendung erfolgt im Zuge einer Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen:

Aus den umfassenden Erfahrungen mit der Anwendung von intranasalem Calcitonin bei älteren Patienten ergeben sich keine Hinweise auf eine schlechtere Verträglichkeit oder auf einen geänderten Dosierungsbedarf. Dies trifft auch für Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen zu.

Anwendung bei Kindern:

Da intranasales Calcitonin für postmenopausale Frauen indiziert ist, ist seine Anwendung bei Kindern nicht vorgesehen.

Hinweis:

Genaue Instruktionen zur Anwendung durch die Patientin enthält die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Calcitonin (siehe Kapitel 4.8 Nebenwirkungen) oder gegenüber einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels (siehe Kapitel 6.1 Hilfsstoffe).

Calcitonin ist auch bei Patienten mit Hypocalcämie kontraindiziert.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Behandlungsbeginn soll eine Untersuchung der Nase durchgeführt werden. Im Falle von Beschwerden in der Nase darf mit der Behandlung nicht begonnen werden. Wenn schwere Ulzerationen der Nasenschleimhaut auftreten (z.B. Penetration unter die Mukosa oder gleichzeitige

schwere Blutungen) muss intranasales Calcitonin abgesetzt werden. Im Falle nicht schwerwiegender Ulzerationen soll die Anwendung bis zur Abheilung vorübergehend unterbrochen werden.

Da Calcitonin ein Peptid ist, besteht die Möglichkeit systemischer allergischer Reaktionen. Allergische Reaktionen, einschließlich Einzelfälle von anaphylaktischem Schock, wurden bei Patienten beschrieben, die intranasales Calcitonin angewendet haben. Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf Überempfindlichkeit gegenüber Calcitonin besteht, soll vor Behandlungsbeginn ein Hauttest in Erwägung gezogen werden.

Der Hilfsstoff Benzalkoniumchlorid kann Reizungen der Nasenschleimhaut hervorrufen.(Firmen - spezifisch)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Über Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Lachs-Calcitonin wurde bisher nicht berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da intranasales Calcitonin zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen ist, wurden keine entsprechenden Studien bei schwangeren Frauen oder stillenden Müttern durchgeführt. Daher darf intranasales Calcitonin bei diesen Patienten nicht angewendet werden. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde jedoch gezeigt, dass intranasales Calcitonin kein embryotoxisches oder teratogenes Potenzial besitzt.

Bei Tieren überwindet Lachs-Calcitonin offensichtlich nicht die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob Lachs-Calcitonin in die menschliche Muttermilch übertritt. Bei Tieren reduziert Lachs-Calcitonin die Milchsekretion und wird mit der Milch ausgeschieden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von intranasalem Calcitonin auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen vor. Intranasales Calcitonin kann vorübergehend Schwindel hervorrufen (siehe 4.8 Nebenwirkungen). Dadurch kann die Reaktionsfähigkeit der Patienten beeinträchtigt werden. Die Patienten müssen daher auf die Möglichkeit des Auftretens von vorübergehendem Schwindel hingewiesen werden. In diesem Fall dürfen die Patienten weder Autofahren noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10000, < 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich Einzelfälle.

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Übelkeit, Durchfall, abdominale Schmerzen
Gelegentlich: Erbrechen

Vaskuläre Störungen

Häufig: Flush
Gelegentlich: Hypertension

Respiratorische Störungen

Sehr häufig: Rhinitis (einschließlich trockene Nase, geschwollene Schleimhäute der Nase, verstopfte Nase, Niesen, allergische Rhinitis), unspezifische Symptome der Nase (z. B. Reizung des Nasenganges, Bläschen, schaler Geruch, Erytheme, Abschürfungen).
Gelegentlich: Ulcerative Rhinitis, Sinusitis, Epistaxis, Pharingitis
selten: Husten

Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen (in ca. 80% der Fälle) von leichter Natur und erfordern in weniger als 5% der Fälle einen Abbruch der Behandlung.

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Störungen des Geschmacksempfindens

Störungen der Sinnesorgane

Selten: Sehstörungen

Haut- und subkutane Gewebsstörungen:

Gelegentlich: Ödeme (im Gesicht, an den Extremitäten und generalisiert)

Störungen der Skelettmuskulatur

Häufig: Skelettmuskelbeschwerden

Gelegentlich: Arthralgien

Störungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie generalisierte Hautreaktionen, Flush, Ödeme (im Gesicht, an den Extremitäten und generalisiert), Hypertension, Arthralgien und Pruritus

Sehr selten: Allergische und anaphylaktische Reaktionen (wie z.B. Tachykardie, Hypotonie, Kreislaufkollaps und anaphylaktischer Schock)

Untersuchungen

Selten: Bildung neutralisierender Antikörper gegen Calcitonin. Das Entstehen dieser Antikörper steht normalerweise nicht mit einem Verlust der klinischen Wirksamkeit in Zusammenhang, auch wenn ihr Vorhandensein bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten nach der Langzeitbehandlung mit Calcitonin zu einem herabgesetzten Ansprechen auf das Präparat führen könnte. Das Vorhandensein von Antikörpern scheint nicht mit den nur selten auftretenden allergischen Reaktionen in Beziehung zu stehen. Eine Down-Regulation von Calcitonin Rezeptoren kann ebenfalls ein Grund für eine verminderte klinische Ansprechbarkeit bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten während der Langzeitbehandlung mit hohen Dosen zu sein.

Allgemeine Störungen

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Grippeähnliche Symptome

4.9 Überdosierung

Es ist bekannt, dass Übelkeit, Erbrechen, Flush und Schwindel dosisabhängig auftreten, wenn Calcitonin parenteral angewendet wird. Parenteral verabreichte Einzeldosen (bis zu 10.000 I.E.) von Lachs-Calcitonin hatten außer Übelkeit und Erbrechen und Verstärkung von pharmakologischen Effekten keine Nebenwirkungen. Diese Ereignisse können daher auch im Falle einer Überdosierung von intranasalem Calcitonin erwartet werden. Intranasales Calcitonin wurde jedoch als Einmalgabe in einer Dosierung von bis zu 1600 I.E. und in Dosierungen von bis zu 800 I.E. pro Tag über 3 Tage verabreicht, ohne dass dabei schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten wären. Es wurde über Einzelfälle von Überdosierungen berichtet.

Im Falle des Auftretens von Überdosierungserscheinungen erfolgt die Behandlung symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antagonist des Parathormons („Antiparathormon“), ATC-Code: H05 BA 01 (Lachs-Calcitonin)

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Als calcitropes Hormon hemmt Calcitonin die Knochenresorption aufgrund einer direkten Wirkung auf die Osteoklasten. Durch die Hemmung der Osteoklastenaktivität über spezifische Rezeptoren verringert Lachs-Calcitonin die Knochenresorption.

Bei Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption wie Osteoporose reduziert Calcitonin deutlich die Knochenumbaurate.

Histomorphologische Studien sowohl am Knochen des Menschen wie auch des Tieres haben nachgewiesen, dass die Anwendung von Calcitonin nicht zu Mineralisationsdefekten führt.

In pharmakologischen Studien konnte eine analgetische Wirkung von Calcitonin am Tiermodell nachgewiesen werden.

Beim Menschen bewirkt intranasales Calcitonin einen klinisch relevanten, biologischen Effekt. Dies wurde durch den beobachteten Anstieg der Kalzium-, Phosphat- und Natriumausscheidung über die Niere (Reduktion der tubulären Wiederaufnahme) und eine Abnahme der Ausscheidung von Hydroxyprolin über die Niere gezeigt. Bei der Langzeitanwendung unterdrückt intranasales Calcitonin signifikant die Bildung biochemischer Marker des Knochenumbaus wie Serum C-Telopeptid (sCTX) und skelettspezifischer Isoenzyme der alkalischen Phosphatase.

Intranasales Calcitonin bewirkt eine statistisch signifikante Zunahme der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule um 1 - 2%, die vom ersten Jahr an vorhanden ist und auch nach 5 Jahren erhalten bleibt. An der Hüfte bleibt die Knochendichte erhalten.

In einer 5-Jahresstudie bei postmenopausalen Frauen (PROOF-Studie) bewirkte die Gabe von 200 I.E. intranasalem Lachs-Calcitonin bei allen Patientinnen eine 33%-ige Risikoreduktion für das Auftreten von vertebraLEN Frakturen. Das relative Risiko des Auftretens neuer vertebraLEN Frakturen im Vergleich zu Plazebo (alleinige Behandlung mit Vitamin D und Kalzium) bei allen Patientinnen, die mit einer täglichen Dosierung von 200 I.E. behandelt wurden, betrug 0,67 (95% CI: 0,47-0,97). Das absolute Risiko des Entstehens vertebraLEN Frakturen innerhalb von 5 Jahren wurde von 25,9% in der Plazebogruppe auf 17,8% in der Gruppe mit 200 IE reduziert. Eine Reduktion von Hüftfrakturen wurde nicht gezeigt.

Die empfohlene Dosis von intranasalem Lachs-Calcitonin zur Behandlung der erwiesenen postmenopausalen Osteoporose beträgt 200 IE einmal täglich. Höhere Dosierungen waren nicht wirksamer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von intranasal appliziertem Lachs-Calcitonin sind aufgrund der unzureichenden Empfindlichkeit und der unsicheren Spezifität der verfügbaren Immuno-Assay Methoden, die bis heute in den Studien verwendet wurden, schwierig zu quantifizieren. Die Bioverfügbarkeit einer Dosis von 200 I.E. liegt im Verhältnis zur parenteralen Anwendung zwischen 2 % und 15 %. Lachs-Calcitonin wird rasch von der Nasenschleimhaut resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen innerhalb der ersten Stunde nach Anwendung erreicht werden. Die Eliminationshalbwertszeit wurde mit ca. 16 - 43 min berechnet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Akkumulation nach Mehrfachgabe. Dosen, die über der empfohlenen Dosierung liegen, führen zu einem höheren Blutspiegel (wie durch einen Anstieg der AUC gezeigt wurde), die relative Bioverfügbarkeit erhöht sich jedoch nicht. Wie bei anderen Polypeptid-Hormonen ist eine Überwachung der Plasmaspiegel von Lachs-Calcitonin wenig sinnvoll, weil die Plasmaspiegel keine direkte Aussage im Hinblick auf den therapeutischen Erfolg zulassen. Daher sollten zur Beurteilung der Wirksamkeit von Calcitonin klinische Parameter herangezogen werden.

Die Proteinbindung im Plasma beträgt 30 bis 40%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden die üblichen präklinischen Untersuchungen zur chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität an Labortieren durchgeführt. Darüber hinaus wurde in Studien an Hunden und Affen die nasale Verträglichkeit untersucht.

Lachs-Calcitonin besitzt weder ein embryotoxisches, teratogenes noch mutagene Potenzial. Die tägliche intranasale Anwendung über 26 Wochen von hohen Dosen von Calcitonin Formulierungen, die 0,01% Benzalkoniumchlorid enthalten, wurde von Affen gut vertragen.

Bei Ratten, die synthetisches Calcitonin über 1 Jahr erhielten, wurde über eine erhöhte Inzidenz von Hypophysentumoren berichtet. Man nimmt an, dass dieser Effekt speziesspezifisch ist und keine klinische Relevanz besitzt.

Lachs-Calcitonin passiert nicht die Plazentaschranke.

Bei mit Calcitonin behandelten, laktierenden Tieren wurde eine Unterdrückung der Milchbildung beobachtet. Calcitonine treten in die Milch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6.4 Besondere Lagerungshinweise

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6.6 Hinweise für die Handhabung

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

{Name und Adresse}

8. ZULASSUNGNUMMERN

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

INTRANASALEM ELCATONIN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

firmenspezifisch

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Elcatonin ist identisch mit Aal-Calcitonin

firmenspezifisch

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der gesicherten postmenopausalen Osteoporose zur Risikoreduktion von vertebralen Frakturen. Eine Reduktion von Hüftfrakturen wurde nicht nachgewiesen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von intranasalem Calcitonin beträgt für die Behandlung der gesicherten postmenopausalen Osteoporose 80 I.E. einmal täglich. Es wird empfohlen, intranasales Calcitonin gemeinsam mit einer ausreichenden Menge von Kalzium und Vitamin D anzuwenden.

Die Anwendung erfolgt im Zuge einer Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen:
Aus den umfassenden Erfahrungen mit der Anwendung von intranasalem Calcitonin bei älteren Patienten ergeben sich keine Hinweise auf eine schlechtere Verträglichkeit oder auf einen geänderten Dosierungsbedarf. Dies trifft auch für Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen zu.

Anwendung bei Kindern:

Da intranasales Calcitonin für postmenopausale Frauen indiziert ist, ist seine Anwendung bei Kindern nicht vorgesehen.

Hinweis:

Genaue Instruktionen zur Anwendung durch die Patientin enthält die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Calcitonin (siehe Kapitel 4.8 Nebenwirkungen) oder gegenüber einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels (siehe Kapitel 6.1 Hilfsstoffe).

Calcitonin ist auch bei Patienten mit Hypocalcämie kontraindiziert.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Behandlungsbeginn soll eine Untersuchung der Nase durchgeführt werden. Im Falle von Beschwerden in der Nase darf nicht mit der Behandlung begonnen werden. Wenn schwere Ulzera-
tionen der Nasenschleimhaut auftreten (z.B. Penetration unter die Mukosa oder gleichzeitige schwere Blutungen) muss intranasales Calcitonin abgesetzt werden. Im Falle nicht schwerwiegender Ulzera-
tionen muss die Anwendung bis zur Abheilung vorübergehend unterbrochen werden.

Da Calcitonin ein Peptid ist, besteht die Möglichkeit systemischer allergischer Reaktionen. Allergi-
sche Reaktionen, einschließlich Einzelfälle von anaphylaktischem Schock, wurden bei Patienten
beschrieben, die intranasales Calcitonin angewendet haben. Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf
Überempfindlichkeit gegenüber Calcitonin besteht, muss vor Behandlungsbeginn ein Hauttest in Er-
wägung gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Über Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Elcatonin wurde bisher nicht berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da intranasales Calcitonin zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen ist, wurden keine entsprechenden Studien bei schwangeren Frauen oder stillenden Müttern durchgeführt. Daher darf intranasales Calcitonin bei diesen Patienten nicht angewendet werden. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde jedoch gezeigt, dass intranasales Calcitonin kein embryotoxisches oder teratogenes Potenzial besitzt.

Bei Tieren überwindet Elcatonin offensichtlich nicht die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob Elcatonin in die menschliche Muttermilch übertritt. Es wird daher empfohlen, während der Schwangerschaft nicht zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von intranasalem Calcitonin auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen vor. Intranasales Calcitonin kann vorübergehend Schwindel hervor-
rufen (siehe 4.8 Nebenwirkungen). Dadurch kann die Reaktionsfähigkeit der Patienten beeinträchtigt
werden. Die Patienten müssen daher auf die Möglichkeit des Auftretens von vorübergehendem
Schwindel hingewiesen werden. In diesem Fall dürfen die Patienten weder Auto fahren noch
Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Elcatonin beobachtet wurden, sind die gleichen, die nach der Gabe von Lachs-Calcitonin auftraten.

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10000, < 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich Einzelfälle.

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Übelkeit, Durchfall, abdominale Schmerzen

Gelegentlich: Erbrechen

Vaskuläre Störungen

Häufig: Flush

Gelegentlich: Hypertension

Respiratorische Störungen

Sehr häufig: Rhinitis (einschließlich trockene Nase, geschwollene Schleimhäute der Nase, verstopfte Nase, Niesen, allergische Rhinitis), unspezifische Symptome der Nase (z. B. Reizung des Nasenganges, Bläschen, schaler Geruch, Erytheme, Abschürfungen).

Gelegentlich: Ulcerative Rhinitis, Sinusitis, Epistaxis, Pharingitis

selten: Husten

Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen (in ca. 80% der Fälle) von leichter Natur und erfordern in weniger als 5% der Fälle einen Abbruch der Behandlung.

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Störungen des Geschmacksempfindens

Störungen der Sinnesorgane

Selten: Sehstörungen

Haut- und subkutane Gewebsstörungen:

Gelegentlich: Ödeme (im Gesicht, an den Extremitäten und generalisiert)

Störungen der Skelettmuskulatur

Häufig: Skelettmuskelschmerzen

Gelegentlich: Arthralgien

Störungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie generalisierte Hautreaktionen, Flush, Ödeme (im Gesicht, an den Extremitäten und generalisiert), Hypertension, Arthralgien und Pruritus

Sehr selten: Allergische und anaphylaktische Reaktionen (wie z.B. Tachykardie, Hypotonie, Kreislaufkollaps und anaphylaktischer Schock)

Untersuchungen

Selten: Bildung neutralisierender Antikörper gegen Calcitonin. Das Entstehen dieser Antikörper steht normalerweise nicht mit einem Verlust der klinischen Wirksamkeit in Zusammenhang, auch wenn ihr Vorhandensein bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten nach der Langzeitbehandlung mit Calcitonin zu einem herabgesetzten Ansprechen auf das Präparat führen könnte. Das Vorhandensein von Antikörpern scheint nicht mit den nur selten auftretenden allergischen Reaktionen in Beziehung zu stehen. Eine Down-Regulation von Calcitonin Rezeptoren kann ebenfalls ein Grund für eine verminderte klinische Ansprechbarkeit bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten während der Langzeitbehandlung mit hohen Dosen zu sein

Allgemeine Störungen

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Grippeähnliche Symptome

4.9 Überdosierung

Es ist bekannt, dass Übelkeit, Erbrechen, Flush und Schwindel dosisabhängig auftreten, wenn Calcitonin parenteral verabreicht wird. Es wurden bislang keine Fälle von Überdosierungen berichtet.

Im Falle des Auftretens von Überdosierungserscheinungen erfolgt die Behandlung symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antagonist des Parathormons („Antiparathormon“), ATC-Code: H05 BA 04 (Elcatonin)

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Als calcitropes Hormon hemmt Calcitonin die Knochenresorption aufgrund einer direkten Wirkung auf die Osteoklasten. Durch die Hemmung der Osteoklastenaktivität über spezifische Rezeptoren verringert Elcatonin die Knochenresorption.

Bei Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption wie Osteoporose reduziert Calcitonin deutlich die Knochenumbaurate.

Histomorphologische Studien sowohl am Knochen des Menschen wie auch des Tieres haben nachgewiesen, dass die Anwendung von Calcitonin nicht zu Mineralisationsdefekten führt.

In pharmakologischen Studien konnte eine analgetische Wirkung von Calcitonin am Tiermodell nachgewiesen werden.

Beim Menschen bewirkt intranasales Calcitonin einen klinisch relevanten, biologischen Effekt. Dies wurde durch den beobachteten Anstieg der Kalzium-, Phosphat- und Natriumausscheidung über die Niere (Reduktion der tubulären Wiederaufnahme) und eine Abnahme der Ausscheidung von Hydroxyprolin über die Niere gezeigt. Bei der Langzeitanwendung unterdrückt intranasales Calcitonin signifikant die Bildung biochemischer Marker des Knochenumbaus wie Serum C-Telopeptid (sCTX) und skelettspezifischer Isoenzyme der alkalischen Phosphatase.

Intranasales Calcitonin bewirkt eine statistisch signifikante Zunahme der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule um 1 - 2%, die vom ersten Jahr an vorhanden ist und auch nach 5 Jahren erhalten bleibt. An der Hüfte bleibt die Knochendichte erhalten.

In einer 5-Jahresstudie bei postmenopausalen Frauen (PROOF-Studie) bewirkte die Gabe von 200 I.E. intranasalem Lachs-Calcitonin bei allen Patientinnen eine 33%-ige Risikoreduktion für das Auftreten von vertebraLEN Frakturen. Das relative Risiko des Auftretens neuer vertebraLEN Frakturen im Vergleich zu Plazebo (alleinige Behandlung mit Vitamin D und Kalzium) bei allen Patientinnen, die mit einer täglichen Dosierung von 200 I.E. behandelt wurden, betrug 0,67 (95% CI: 0,47-0,97). Das absolute Risiko des Entstehens vertebraLEN Frakturen innerhalb von 5 Jahren wurde von 25,9% in der Plazebogruppe auf 17,8% in der Gruppe mit 200 IE reduziert. Eine Reduktion von Hüftfrakturen wurde nicht gezeigt.

Die empfohlene Dosis von intranasalem elcatonin zur Behandlung der erwiesenen postmenopausalen Osteoporose beträgt 80 IE einmal täglich. Höhere Dosierungen waren nicht wirksamer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von intranasal appliziertem Elcatonin sind aufgrund der unzureichenden Empfindlichkeit und der unsicheren Spezifität der verfügbaren Immuno-Assay Methoden, die bis heute in den Studien verwendet wurden, schwierig zu quantifizieren. Die Bioverfügbarkeit einer Dosis von 40 I.E. liegt im Verhältnis zur parenteralen Anwendung zwischen 45 % und 53 %. Intranasales Calcitonin wird rasch von der Nasenschleimhaut resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen innerhalb der ersten Stunde nach Anwendung erreicht werden. Dosen, die über der empfohlenen Dosierung liegen, führen zu einem höheren Blutspiegel (wie durch einen Anstieg der AUC gezeigt wurde), die relative Bioverfügbarkeit erhöht sich jedoch nicht. Wie bei anderen Polypeptid-Hormonen ist eine Überwachung der Plasmaspiegel von elcatonin wenig sinnvoll, weil die Plasmaspiegel keine direkte Aussage im Hinblick auf den therapeutischen Erfolg zulassen. Daher sollten zur Beurteilung der Wirksamkeit von Calcitonin klinische Parameter herangezogen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden die üblichen präklinischen Untersuchungen zur chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität und Mutagenität an Labortieren durchgeführt. Darüber hinaus wurde in Studien an Hunden und Ratten die nasale Verträglichkeit untersucht.

Elcatonin besitzt weder ein embryotoxisches, teratogenes noch mutagene Potenzial. Die tägliche intranasale Anwendung über 12 Wochen von hohen Dosen von Elcatonin Formulierungen, die 2 % Glycyrrhizinsäure enthalten, wurde von Ratten und Hunden gut vertragen.

Elcatonin passiert nicht die Plazentaschranke.

Bei mit Calcitonin behandelten, laktierenden Tieren wurde eine Unterdrückung der Milchbildung beobachtet. Calcitonine treten in die Milch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6.4 Besondere Lagerungshinweise

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6.6 Hinweise für die Handhabung

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

{Name und Adresse}

8. ZULASSUNGSNUMMERN

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION