

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 31 verwijzingsverzoek inzake calcitonine bevattende geneesmiddelen. De teksten waren geldig op dat moment.

Deze is vervolgens niet onderhouden of aangepast door het EMEA en komt daarvoor niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige teksten.

INJECTEERBAAR ZALMCALCITONINE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{fantasiennaam van het middel <sterkte> <farmaceutische vorm>}

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Firmaspecifiek

Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calcitonine is aangewezen bij:

- Preventie van acuut botverlies als gevolg van plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen
- Ziekte van Paget
- Hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor subcutaan, intramusculair of intraveneus gebruik (productspecifiek) bij patiënten van 18 jaar of ouder.

Zalmcalcitonine kan worden toegediend voor het slapengaan om de kans op nausea of braken te verminderen. Nausea en braken kunnen voornamelijk voorkomen in het begin van de behandeling.

Preventie van acuut botverlies

De aanbevolen dosis is 100 I.E. per dag of tweemaal daags 50 I.E. gedurende 2 tot 4 weken, subcutaan of intramusculair toegediend. De dosis kan bij aanvang van de remobilisatie verlaagd worden tot 50 I.E. per dag. De behandeling moet voortgezet worden totdat de patiënt weer volledig gemobiliseerd is.

Ziekte van Paget

De aanbevolen dosering is 100 I.E. per dag, subcutaan of intramusculair toegediend. Echter, met een minimum doseringsschema van 50 I.E. driemaal per week werd klinische en biochemische verbetering bereikt. De dosering moet worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt. De duur van de behandeling hangt af van de indicatie voor behandeling en de respons van de patiënt. Het effect van calcitonine kan worden gecontroleerd door het meten van geschikte markers van de bot 'remodeling', zoals serum alkaline fosfatase of urinair hydroxyproline of deoxyypyridinoline. De dosis kan verminderd worden nadat de conditie van de patiënt verbeterd is.

Hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit

De aanbevolen dosering bij aanvang is 100 I.E. elke 6 tot 8 uur via subcutane of intramusculaire injectie. Daarnaast zou zalmcalcitonine kunnen toegediend worden door intraveneuze injectie na voorafgaande rehydratie.

Indien de reactie op de dosering na een of twee dagen niet voldoende is, kan de dosis worden verhoogd tot maximum 400 I.E. elke 6 tot 8 uur. In ernstige gevallen of noodsituaties kan gedurende

een periode van ten minste 6 uur een intraveneus infuus met 10 I.E./kg lichaamsgewicht in 500 ml 0,9% w/v natriumchloride worden toegediend.

Gebruik bij ouderen, bij hepatische stoornis en renale insufficiëntie

Ervaring met het gebruik van calcitonine bij ouderen gaf geen aanwijzingen voor verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten. Hetzelfde geldt voor patiënten met een gewijzigde leverfunctie. De metabole klaring is veel lager bij patiënten met nierfalen in het eindstadium dan bij gezonde personen. Nochtans is het klinisch belang van deze bevinding niet gekend (zie paragraaf 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.

Calcitonine mag niet toegediend worden bij patiënten met hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat calcitonine een peptide is, bestaat de mogelijkheid op systemische allergische reacties. Reacties van het allergische type, met inbegrip van geïsoleerde gevallen van anafylactische shock, werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met calcitonine. Dergelijke reacties dienen onderscheiden te worden van veralgemeende of plaatselijke flushing, welke vaak voorkomen en niet-allergische effecten van calcitonine zijn (zie 4.8). Bij patiënten met een vermoedelijke gevoeligheid voor calcitonine dienen huidtesten uitgevoerd te worden alvorens de behandeling met calcitonine te starten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het calciumgehalte in serum kan na toediening van calcitonine tijdelijk dalen tot beneden het normale niveau, met name bij aanvang van de behandeling van patiënten met abnormaal hoge bot 'turn over'. Dit effect neemt af als de osteoclastische activiteit wordt verminderd. Behoedzaamheid is echter geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met hartglycosiden of calciumkanaal blokkerende agentia. Het kan nodig zijn de doseringen van deze geneesmiddelen aan te passen, aangezien de effecten van deze middelen mogelijk worden beïnvloed door veranderingen in de cellulaire elektrolytenconcentraties.

Het gebruik van calcitonine in combinatie met bisfosfonaten kan resulteren in additionele calciumverlagende effecten.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Calcitonine is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Calcitonine mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als de behandeling door de arts absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Het is niet bekend of de stof wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Bij dieren werd aangetoond dat zalmcalcitonine de lactatie vermindert en in de melk wordt uitgescheiden (zie 5.3). Het geven van borstvoeding tijdens de behandeling wordt daarom afgeraden (zie 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van injecteerbaar calcitonine op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen. Injecteerbaar calcitonine kan voorbijgaande duizeligheid veroorzaken (zie 4.8 Bijwerkingen), wat het reactievermogen van de patiënt kan verstoren. Patiënten moeten daarom gewaarschuwd worden dat voorbijgaande duizeligheid kan optreden; in zulk geval dienen zij geen voertuigen te besturen noch machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Frequentiecategorieën:

Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van geïsoleerde gevallen.

Aandoeningen van het maagdarmstelsel:

Zeer vaak: nausea met of zonder braken wordt genoteerd bij ongeveer 10% van de patiënten behandeld met calcitonine. Het effect is duidelijker bij het begin van de behandeling en heeft de neiging te verminderen of te verdwijnen bij verdergezette toediening of bij dosisreductie. Een anti-emeticum kan worden toegediend indien nodig.

Nausea/braken zijn minder frequent wanneer de injectie 's avonds wordt gegeven en na de maaltijden.
Soms: diarree

Aandoeningen van het vaatstelsel:

Zeer vaak: flushing (aangezicht of bovenlichaam). Dit zijn geen allergische reacties maar zijn te wijten aan een farmacologisch effect, en worden gewoonlijk 10 tot 20 minuten na toediening waargenomen.

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening:

Soms: lokale inflammatoire reacties op de plaats van subcutane of intramusculaire injectie

Aandoeningen van huid of onderhuid:

Soms: huidrash

Aandoeningen van het zenuwstelsel:

Soms: metaalsmaak in de mond, duizeligheid

Aandoeningen van de nieren en urinewegen:

Soms: diuresis

Stofwisselings- en voedingsstoornissen:

Zelden: bij patiënten met hoge bot 'remodeling' (ziekte van Paget en jonge patiënten) kan een voorbijgaande vermindering in calciëmie optreden tussen het 4de en 6de uur na toediening, gewoonlijk asymptomatisch.

Onderzoeken:

Zelden: neutraliserende antilichamen tegen calcitonine ontwikkelen zich zelden. De ontwikkeling van deze antilichamen is gewoonlijk niet gerelateerd aan een verlies van klinische doeltreffendheid, hoewel hun aanwezigheid bij een klein percentage patiënten, na langetermijn behandeling met hoge doses calcitonine, kan resulteren in een verminderde respons op het product. De aanwezigheid van antilichamen blijkt geen verband te hebben met allergische reacties, die zeldzaam zijn. Down-regulering van de calcitonine receptor kan ook resulteren in een verminderde klinische respons bij een klein percentage patiënten na langetermijn behandeling met hoge doses.

Aandoeningen van het immuunsysteem:

Zeer zelden: ernstige allergisch-achtige reacties zoals bronchospasmen, zwelling van de tong en keel en in geïsoleerde gevallen, anafylaxis.

4.9 Overdosering

Het is bekend dat nausea, braken, flushing en duizeligheid dosis-afhankelijk zijn wanneer calcitonine parenteraal wordt toegediend. Eenmalige doses (tot 10.000 I.E.) zalmcalcitonine werden parenteraal toegediend zonder andere bijwerkingen dan nausea en braken, en exacerbatie van farmacologische effecten.

In geval symptomen van overdosering optreden, dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie : antiparathyroid hormoon, ATC-code : H05BA01 (calcitonine, zalm)

Het is aangetoond dat de farmacologische eigenschappen van de synthetische en recombinante peptiden kwalitatief en kwantitatief equivalent zijn.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Calcitonine is een calciotropisch hormoon dat de botresorptie inhibeert door een directe werking op de osteoclasten. Door inhibitie van de osteoclastische activiteit via de specifieke receptoren, vermindert zalmcalcitonine de botresorptie. In farmacologische studies werd in diermodellen aangetoond dat calcitonine een analgetische activiteit heeft.

Calcitonine vermindert op uitgesproken wijze de bot 'turn over' bij toestanden met een verhoogde graad van botresorptie, zoals de Ziekte van Paget en acuut botverlies door plotse immobilisatie.

De afwezigheid van mineralisatiedefect met calcitonine werd aangetoond door histomorfometrische botstudies bij mens en dier.

Vermindering van de botresorptie, beoordeeld op basis van een vermindering van urinair hydroxyproline en deoxypyridinoline, is waargenomen na behandeling met calcitonine van zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met bot-gerelateerde aandoeningen, inclusief Ziekte van Paget en osteoporose.

Het calciumverlagend effect van calcitonine wordt veroorzaakt door een verminderde efflux van calcium vanuit het bot naar de extracellulaire vloeistof en door inhibitie van de renale tubulaire reabsorptie van calcium.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Algemene eigenschappen van het actieve bestanddeel

Zalmcalcitonine wordt snel geabsorbeerd en geëlimineerd.

Piek plasmaconcentraties worden bereikt binnen het eerste uur na toediening.

Dierstudies hebben aangetoond dat calcitonine hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd via proteolyse in de nieren na parenterale toediening. De metaboliëten beschikken niet over de specifieke biologische activiteit van calcitonine.

De biologische beschikbaarheid na subcutane en intramusculaire injectie bij de mens is hoog en vergelijkbaar voor beide toedieningswijzen (71% resp. 66%).

Calcitonine heeft korte absorptie- en eliminatiehalfwaardetijden van respectievelijk 10-15 minuten en 50-80 minuten. Zalmcalcitonine wordt hoofdzakelijk en bijna volledig afgebroken in de nieren, waarbij farmacologisch inactieve fragmenten van het molecuul worden gevormd. Daarom is de metabole klaring bij patiënten met nierfalen in het eindstadium veel lager dan bij gezonde personen. Nochtans is het klinisch belang van deze bevinding niet gekend.

De plasmaproteïnenbinding is 30 tot 40%.

Kenmerken bij patiënten

Er is een verband tussen de subcutane dosis van calcitonine en piek plasmaconcentraties. Na parenterale toediening van 100 I.E. calcitonine ligt de piek plasmaconcentratie tussen ongeveer 200 en 400 pg/ml. Hogere concentraties in het bloed kunnen verband houden met het vaker optreden van nausea en braken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele langetermijn toxiciteits-, reproductie-, mutageniciteits- en carcinogeniciteitsstudies werden uitgevoerd bij laboratoriumdieren. Zalmcalcitonine bezit geen embryotoxisch, teratogeen en mutageen potentieel.

Een verhoogde incidentie van hypofyse-adenomen werd gerapporteerd bij ratten die gedurende 1 jaar synthetisch zalmcalcitonine kregen toegediend. Dit wordt beschouwd als een species-specifiek effect en zonder klinische betekenis. Zalmcalcitonine gaat niet door de placentabarrière.

In zogende dieren die calcitonine kregen, werd een onderdrukking van de melkproductie waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

6.3 Houdbaarheid

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6.6 Instructies voor gebruik <en> <, > verwerking <en verwijdering>

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

INJECTEERBAAR HUMAAN CALCITONINE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{fantasiennaam van het middel <sterkte> <farmaceutische vorm>}

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Firmaspecifiek

Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (firmaspecifiek)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calcitonine is aangewezen bij:

- Preventie van acuut botverlies als gevolg van plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen
- Ziekte van Paget
- Hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor subcutaan, intramusculair of intraveneus gebruik (productspecifiek) bij patiënten van 18 jaar of ouder.

Humaan calcitonine kan worden toegediend voor het slapengaan om de kans op nausea of braken te verminderen. Nausea en braken kunnen voornamelijk voorkomen in begin van de behandeling.

Preventie van acuut botverlies

De aanbevolen dosis is 0,5 mg per dag of 0,25 mg tweemaal per dag gedurende 2 tot 4 weken, subcutaan of intramusculair toegediend. De dosis kan verlaagd worden tot 0,25 mg per dag bij de start van de hermobilisatie. De behandeling dient te worden onderhouden tot de patiënt volledig gemobiliseerd is.

Ziekte van Paget

De dosering dient individueel op de behoeften van de patiënt te worden afgestemd. Het wordt aanbevolen de behandeling te beginnen met een dosis van 0,5 mg die eenmaal per dag subcutaan of intramusculair wordt geïnjecteerd, gedurende enkele weken. Afhankelijk van de reactie van de patiënt kan de dosering vervolgens worden verhoogd tot tweemaal daags 0,5 mg of verlaagd voor onderhoudstherapie, bijv. tot dagelijks 0,25 mg of tot 2-3 keer per week 0,5 mg.

Als hulpmiddel bij het evalueren van de werkzaamheid van humaan calcitonine moeten het alkalische fosfatase in serum en de urinaire hydroxyproline excretie worden bepaald voor aanvang van de therapie, gedurende de eerste 3 maanden en per periode van 3 à 6 maanden indien de behandeling moet worden voortgezet. Dosisaanpassingen moeten steunen op klinische en radiologische aanwijzingen, en op veranderingen in het alkalische fosfatase in serum en de urinaire hydroxyproline excretie.

De behandeling dient gedurende 6 maanden of langer te worden voortgezet. Wanneer na het stopzetten van de therapie opnieuw een exacerbatie wordt vastgesteld (gekenmerkt door een toename van de

biochemische parameters en terugkerende symptomen of door radiologische aanwijzingen), moet de behandeling worden hervat.

Hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit

Voor de acute behandeling wordt elke 6 uur 0,5 mg humaan calcitonine toegediend door middel van langzame intraveneuze injectie, na voorafgaande rehydratie.

Het calciumgehalte in serum dient elke 6 uur te worden bepaald. Twaalf uur nadat de calciumspiegels in het serum zijn genormaliseerd, kan de behandeling worden stopgezet.

Het therapeutisch effect wordt doorgaans bereikt binnen de eerste 24 uur van de behandeling. Bij patiënten met onvolledig effect zal het verhogen van de dosering niet resulteren in een verdere afname van het calciumgehalte in serum. Een nieuwe verhoging van de calciumspiegel in het serum wordt waargenomen enkele dagen na het stoppen van de behandeling.

Gebruik bij ouderen, bij hepatische stoornis en renale insufficiëntie

Ervaring met het gebruik van calcitonine bij ouderen gaf geen aanwijzingen voor verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten. Hetzelfde geldt voor patiënten met een gewijzigde leverfunctie. De metabole klaring is veel lager bij patiënten met vergevorderde nierinsufficiëntie dan bij gezonde personen. De klinische relevantie van dit gegeven is echter niet bekend (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.

Calcitonine is ook tegenaangewezen bij patiënten met persistente hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat calcitonine een peptide is, bestaat de mogelijkheid op systemische allergische reacties. Reacties van het allergische type, met inbegrip van geïsoleerde gevallen van anafylactische shock, werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met calcitonine. Dergelijke reacties dienen onderscheiden te worden van veralgemeende of plaatselijke flushing, welke vaak voorkomen en niet-allergische effecten van calcitonine zijn (zie 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het calciumgehalte in serum kan na toediening van calcitonine tijdelijk dalen tot beneden het normale niveau, met name bij aanvang van de behandeling van patiënten met abnormaal hoge bot 'turn over'. Dit effect neemt af als de osteoclastische activiteit wordt verminderd. Behoedzaamheid is echter geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met hartglycosiden of calciumkanaal blokkerende agentia. Het kan nodig zijn de doseringen van deze geneesmiddelen aan te passen, aangezien de effecten van deze middelen mogelijk worden beïnvloed door veranderingen in de cellulaire electrolytenconcentraties.

Het gebruik van calcitonine in combinatie met bisfosfonaten kan resulteren in additionele calciumverlagende effecten.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Calcitonine is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Er is geen bewijs uit proefdierstudies dat humaan calcitonine vrij is van teratogene effecten of andere bijwerkingen bij embryo en/of foetus. Calcitonine mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als de behandeling door de arts absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Het is niet bekend of de stof wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens de behandeling wordt daarom afgeraden (zie 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van injecteerbaar calcitonine op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen. Injecteerbaar calcitonine kan voorbijgaande duizeligheid veroorzaken (zie 4.8 Bijwerkingen), wat het reactievermogen van de patiënt kan verstoren. Patiënten moeten daarom gewaarschuwd worden dat voorbijgaande duizeligheid kan optreden; in zulk geval dienen zij geen voertuigen te besturen noch machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Frequentiecategorieën:

Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van geïsoleerde gevallen.

Aandoeningen van het maagdarmstelsel:

Zeer vaak: nausea met of zonder braken wordt genoteerd bij ongeveer 10% van de patiënten behandeld met calcitonine. Het effect is duidelijker bij het begin van de behandeling en heeft de neiging te verminderen of te verdwijnen bij verdergezette toediening of bij dosisreductie. Een anti-emeticum kan worden toegediend indien nodig.

Nausea/braken zijn minder frequent wanneer de injectie 's avonds wordt gegeven en na de maaltijden.
Soms: diarree

Aandoeningen van het vaatstelsel:

Zeer vaak: flushing (aangezicht of bovenlichaam). Dit zijn geen allergische reacties maar zijn te wijten aan een farmacologisch effect, en worden gewoonlijk 10 tot 20 minuten na toediening waargenomen.

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening:

Soms: lokale inflammatoire reacties op de plaats van subcutane of intramusculaire injectie

Aandoeningen van huid of onderhuid:

Soms: huidrash

Aandoeningen van het zenuwstelsel:

Soms: metaalsmaak in de mond, duizeligheid

Aandoeningen van de nieren en urinewegen:

Soms: diuresis

Stofwisselings- en voedingsstoornissen:

Zelden: bij patiënten met hoge bot 'remodeling' (ziekte van Paget en jonge patiënten) kan een voorbijgaande vermindering in calciëmie optreden tussen het 4de en 6de uur na toediening, gewoonlijk asymptomatisch.

Aandoeningen van het immuunsysteem:

Zeer zelden: ernstige allergisch-achtige reacties zoals bronchospasmen, zwelling van de tong en keel en in geïsoleerde gevallen, anafylaxis.

Onderzoeken:

Het risico op het ontwikkelen van neutraliserende antilichamen, zelfs in geval van langetermijn behandeling, is laag omdat de aminozuur sequentie identiek is met deze van endogeen humaan calcitonine.

4.9 Overdosering

Het is bekend dat nausea, braken, flushing en duizeligheid dosis-afhankelijk zijn wanneer calcitonine parenteraal wordt toegediend. Er zijn echter geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie : antiparathyroid hormoon, ATC-code : H05BA03 (calcitonine, humaan synthetisch)

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Calcitonine is een calciotropisch hormoon dat de botresorptie inhibeert door een directe werking op de osteoclasten. Door inhibitie van de osteoclastische activiteit via de specifieke receptoren, vermindert calcitonine de botresorptie. In farmacologische studies werd in diermodellen aangetoond dat calcitonine een analgetische activiteit heeft.

Calcitonine vermindert op uitgesproken wijze de bot 'turn over' bij toestanden met een verhoogde graad van botresorptie, zoals de Ziekte van Paget en acuut botverlies door plotse immobilisatie.

De afwezigheid van mineralisatiedefect met calcitonine werd aangetoond door histomorfometrische botstudies bij mens en dier.

Vermindering van de botresorptie, beoordeeld op basis van een vermindering van urinair hydroxyproline en deoxyypyridinoline, is waargenomen na behandeling met calcitonine van zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met bot-gerelateerde aandoeningen, inclusief Ziekte van Paget en osteoporose.

Het calciumverlagend effect van calcitonine wordt veroorzaakt door een verminderde efflux van calcium vanuit het bot naar de extracellulaire vloeistof en door inhibitie van de renale tubulaire reabsorptie van calcium.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na enkelvoudige intramusculaire en subcutane doses synthetisch humaan calcitonine gebeurt de systemische opname van exogeen calcitonine snel; bij beide toedieningswijzen worden gemiddelde piek serumspiegels bereikt binnen 20 minuten. De piek serumconcentratie is gemiddeld 4 ng/ml na intramusculaire (i.m.) injectie en 3-5 ng/ml na subcutane (s.c.) injectie van doses van 0,5 mg. De i.m. en s.c. doses (0,5 mg) zijn bioequivalent voor wat betreft de serum AUCs. Piek concentraties en AUC-waarden van exogeen calcitonine in serum stijgen evenredig met de subcutane doses van 0,25 mg en 0,50 mg synthetisch humaan calcitonine. Exogeen calcitonine wordt snel geëlimineerd uit de circulatie; de gemiddelde halfwaardetijden zijn 1,1 uur na i.m. en 1,1-1,4 uur na subcutane toediening.

Onder 'steady-state' omstandigheden bleef de gemiddelde metabole klaring ongeveer 600 ml/min. tijdens constante intraveneuze infusie van humaan calcitonine. Na enkelvoudige intraveneuze injectie werd een gemiddelde waarde van 720 ml/min. waargenomen. Het gemiddelde distributievolume was 11,4 l, wat overeenkomt met 0,15 l/kg, berekend voor een lichaamsgewicht van 75 kg.

Na enkelvoudige intraveneuze injectie van synthetisch humaan I-calcitonine wordt 95% van de dosis uitgescheiden in de urine over 48 uur; 2,4% van de dosis wordt teruggevonden als onveranderd I-calcitonine en de rest als geïodeerde afbraakproducten.

Humaan calcitonine wordt hoofdzakelijk en bijna uitsluitend in de nieren afgebroken tot farmacologisch inactieve fragmenten van het molecuul. De metabole klaring bij patiënten met vergevorderde nierinsufficiëntie is daarom veel lager dan bij gezonde personen. De klinische relevantie van dit gegeven is echter niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Humaan calcitonine is niet direct mutageen in bacteriële of eukaryote systemen (*in vitro*) en bij *in vivo* testen op zoogdieren. Positieve resultaten waren er wel in bacteriële mutageniciteitstesten in aanwezigheid van een metabool activeringsstelsel. Deze bevindingen zijn zeer waarschijnlijk het gevolg van de oxidatie van aminozuren die door hydrolyse zijn vrijgekomen. Ze kunnen ook een reflectie zijn van een verandering in bacteriële groei door de hydrolyseproducten. De bevindingen worden niet als een indicatie voor mutageniciteit van humaan calcitonine beschouwd.

Er werden geen langetermijn carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met humaan calcitonine.

Er werden geen reproductiestudies op dieren uitgevoerd met humaan calcitonine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

6.3 Houdbaarheid

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6.6 Instructies voor gebruik <en> <, > verwerking <en verwijdering>

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

INJECTEERBAAR ZALMCALCITONINE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{fantasiennaam van het middel <sterkte> <farmaceutische vorm>}

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Firmaspecifiek

Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor nasale verstuiving

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose om het risico op vertebrale fracturen te verminderen. Een vermindering in heupfracturen werd niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering van intranasaal calcitonine voor de behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose is 200 I.E. eenmaal per dag. Het gebruik van intranasaal calcitonine wordt aanbevolen in associatie met een voldoende calcium- en vitamine D-inname. De behandeling moet op een langetermijn basis toegediend worden (zie 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Gebruik bij ouderen, bij hepatische stoornis en renale insufficiëntie

Uitgebreide ervaring met het gebruik van intranasaal calcitonine bij ouderen gaf geen aanwijzingen voor verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten. Hetzelfde geldt voor patiënten met een gewijzigde nier- of leverfunctie.

Gebruik bij kinderen

Aangezien intranasaal calcitonine aangewezen is voor postmenopauzale vrouwen, is het gebruik bij kinderen niet geschikt.

Opmerking

Volledige instructies voor het gebruik door de patiënt worden in de patiëntenbijsluiter beschreven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor calcitonine (zie 4.8 Bijwerkingen) of voor één van de hulpstoffen van de formulering (zie paragraaf 6.1 Lijst van hulpstoffen).

Calcitonine is ook tegenaangewezen bij patiënten met hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een neusonderzoek dient te worden uitgevoerd alvorens de behandeling te starten en in geval van neusklachten mag de behandeling niet gestart worden. Indien ernstige ulceratie van de nasale mucosa optreedt (bijv. penetratie onder de mucosa of associatie met ernstig bloeden), moet de behandeling met intranasaal calcitonine stopgezet worden. In het geval van milde ulceratie, dient de behandeling tijdelijk te worden onderbroken, totdat genezing is opgetreden.

Omdat calcitonine een peptide is, bestaat de mogelijkheid op systemische allergische reacties. Reacties van het allergische type, met inbegrip van anafylactische shock, werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met intranasaal calcitonine. Bij patiënten met een vermoedelijke gevoeligheid voor calcitonine dient het uitvoeren van huidtesten te worden overwogen alvorens de behandeling te starten.

De hulpstof benzalkoniumchloride is een irriterende stof en kan irritatie van de neusmucosa veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen geneesmiddeleninteracties met intranasaal zalmcalcitonine gemeld.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Aangezien intranasaal calcitonine is geïndiceerd voor postmenopauzale vrouwen, werden er geen studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Daarom dient intranasaal calcitonine niet te worden toegediend aan zulke patiënten. Dierproeven hebben nochtans geen embryotoxisch en teratogeen potentieel aangetoond. Het blijkt dat zalmcalcitonine niet door de placentabarrière gaat bij dieren.

Het is niet bekend of zalmcalcitonine wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Bij dieren werd aangetoond dat zalmcalcitonine de lactatie vermindert en in de melk wordt uitgescheiden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van intranasaal calcitonine op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen. Intranasaal calcitonine kan voorbijgaande duizeligheid veroorzaken (zie paragraaf 4.8 Bijwerkingen), wat het reactievermogen van de patiënt kan verstoren. Patiënten moeten daarom gewaarschuwd worden dat voorbijgaande duizeligheid kan optreden; in zulk geval dienen zij geen voertuigen te besturen noch machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Frequentieschattingen :

Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van geïsoleerde gevallen.

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Vaak: nausea, diarree, buikpijn

Soms: braken

Aandoeningen van het vaatstelsel

Vaak: flushing

Soms: hypertensie

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel

Zeer vaak: rhinitis (met inbegrip van droge neus, neusoedeem, neuscongestie, niezen, allergische rhinitis), niet-gespecificeerde symptomen van de neus (bv. irritatie van de neuspassage, rash papularis, parosmie, erytheem, abrasie)

Vaak: ulceratieve rhinitis, sinusitis, epistaxis, pharyngitis

Soms: hoest

Deze bijwerkingen zijn over het algemeen mild (in ongeveer 80% van de gevallen) en vergen in minder dan 5% van de gevallen stopzetting van de behandeling.

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie

Aandoeningen van de zintuigen

Zelden: gezichtsstoornissen

Aandoeningen van huid of onderhuid

Zelden: oedeem (aangezichtsoedeem, perifeer oedeem en gegeneraliseerd oedeem)

Aandoeningen van skeletspieren

Vaak: musculoskeletale pijn

Soms: arthralgie

Aandoeningen van het immuunsysteem

Soms: overgevoelighedsreacties zoals veralgemeende huidreacties, flushing, oedeem

(aangezichtsoedeem, perifeer oedeem en veralgemeend oedeem), hypertensie, arthralgie en pruritis

Zeer zelden: allergische en anaphylactoïd-achtige reacties zoals tachycardie, hypotensie, circulatoire collaps en anaphylactische shock

Onderzoeken

Zelden: ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen calcitonine. De ontwikkeling van deze antilichamen is gewoonlijk niet gerelateerd aan een verlies van klinische doeltreffendheid, hoewel hun aanwezigheid bij een klein percentage patiënten, na langetermijn behandeling met hoge doses calcitonine, kan resulteren in een verminderde respons op het product. De aanwezigheid van antilichamen blijkt geen verband te hebben met allergische reacties, die zeldzaam zijn. Down-regulering van de calcitonine receptor kan ook resulteren in een verminderde klinische respons bij een klein percentage patiënten na langetermijn behandeling met hoge doses.

Algemene aandoeningen

Vaak: vermoeidheid

Soms: influenza-achtige ziekte

4.9 Overdosering

Het is bekend dat nausea, braken, flushing en duizeligheid dosis-afhankelijk zijn wanneer calcitonine parenteraal wordt toegediend. Eenmalige doses (tot 10.000 I.E.) zalmcalcitonine werden parenteraal toegediend zonder andere bijwerkingen dan nausea en braken, en exacerbatie van farmacologische effecten. Het optreden van zulke effecten kan daarom ook verwacht worden bij een overdosering met intranasaal calcitonine, hoewel intranasaal calcitonine toegediend werd tot 1.600 I.E. als eenmalige dosis en tot 800 I.E. per dag gedurende drie dagen zonder een ernstige bijwerking te veroorzaken. Indien symptomen van overdosering optreden, dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie : antiparathyroid hormoon, ATC-code : H05BA01 (calcitonine, zalm)

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Calcitonine is een calciotropisch hormoon dat de botresorptie inhibeert door een directe werking op de osteoclasten. Door inhibitie van de osteoclastische activiteit via de specifieke receptoren, vermindert zalmcalcitonine de botresorptie.

Calcitonine vermindert op uitgesproken wijze de bot 'turn over' bij toestanden met een verhoogde graad van botresorptie zoals osteoporose.

De afwezigheid van mineralisatiedefect met calcitonine werd aangetoond door histomorfometrische botstudies bij mens en dier.

In farmacologische studies werd in diermodellen aangetoond dat calcitonine een analgetische activiteit heeft.

Intranasaal calcitonine vertoont een klinisch relevante biologische respons bij mensen na slechts één enkele dosis. Dit wordt aangetoond door de verhoogde urinaire excretie van calcium, fosfor en natrium (door reductie van de tubulaire heropname) en door een daling van de urinaire excretie van hydroxyproline. Langetermijn toediening van intranasaal calcitonine onderdrukt op significante wijze biochemische markers van de bot 'turn over' zoals serum C-telopeptides (sCTX) en skeletale isoenzymen van alkalische fosfatase.

Intranasaal calcitonine veroorzaakt een statistisch significante stijging van 1 à 2 % van de minerale botdensiteit (BMD) van de lumbale ruggengraat. Deze stijging is duidelijk vanaf het eerste jaar en wordt tot 5 jaar behouden. BMD van de heup wordt behouden.

Toediening van 200 I.E. intranasaal zalmcalcitonine in een 5-jaar durende studie bij postmenopauzale vrouwen (PROOF studie), resulteerde in een vermindering van 33% wat het relatieve risico op het ontwikkelen van vertebrale fracturen betreft. Het relatieve risico op het ontwikkelen van vertebrale fracturen, in vergelijking met placebo (behandeling met enkel vitamine D en calcium), in alle patiënten behandeld met dagelijkse doses van 200 I.E. was 0,67 (95% BI : 0,47-0,97). Het absoluut risico op het ontwikkelen van vertebrale fracturen over 5 jaar was verminderd van 25,9% in de placebogroep tot 17,8% in de 200 I.E. groep. Een vermindering in heupfracturen werd niet aangetoond.

De aanbevolen dosis van intranasaal zalmcalcitonine voor de behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose is 200 I.E. eenmaal per dag. Hogere doses waren niet doeltreffender.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Farmacokinetische parameters van intranasaal toegediend zalmcalcitonine zijn moeilijk kwantificeerbaar door de onvoldoende gevoeligheid en onzekere specificiteit van de beschikbare immunoassay methodes die gebruikt werden in de studies tot op heden uitgevoerd. In vergelijking tot parenterale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van een dosis van 200 I.E. 2 tot 15%. Intranasaal calcitonine wordt snel geabsorbeerd doorheen de nasale mucosa en piek plasmaconcentraties worden bereikt binnen het eerste uur na toediening. De eliminatiehalfwaardetijd werd berekend op ongeveer 16 tot 43 minuten; er werden geen aanwijzingen voor accumulatie gevonden bij herhaalde toediening. Doses hoger dan de aanbevolen dosis resulteren in hogere bloedspiegels (zoals aangetoond door een verhoging van de AUC) maar de relatieve biologische beschikbaarheid stijgt niet. Zoals bij andere polypeptidehormonen is het controleren van plasmaspiegels van zalmcalcitonine van weinig waarde aangezien deze niet direct in verband staan met de therapeutische respons. Daarom dient de activiteit van calcitonine geëvalueerd te worden door gebruik van klinische parameters van efficaciteit.

De plasmaproteïnenbinding is 30 tot 40%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele langetermijn toxiciteits-, reproductie-, mutageniciteits- en carcinogeniciteitsstudies werden uitgevoerd bij laboratoriumdieren. Daarnaast werd de nasale tolerantie onderzocht bij honden en apen.

Zalmcalcitonine bezit geen embryotoxisch, teratogeen en mutageen potentieel. Dagelijkse intranasale toediening van hoge doses van een calcitonine formulering die 0,01% benzalkoniumchloride bevat, gedurende 26 weken, werd goed getolereerd door apen.

Een verhoogde incidentie van hypofyse-adenomen werd gerapporteerd bij ratten die gedurende 1 jaar synthetisch zalmcalcitonine kregen toegediend. Dit wordt beschouwd als een species-specifiek effect en zonder klinische betekenis.

Zalmcalcitonine gaat niet doorheen de placentabarrière.

In zogende dieren die calcitonine kregen, werd een onderdrukking van de melkproductie waargenomen. Calcitonines worden in de melk uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

6.3 Houdbaarheid

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6.6 Instructies voor gebruik <en> <, > verwerking <en verwijdering>

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

INTRANASAAL ZALMCALCITONINE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{fantasiennaam van het middel <sterkte> <farmaceutische vorm>}

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Firmaspecifiek

Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor nasale verstuiving

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose om het risico op vertebrale fracturen te verminderen. Een vermindering in heupfracturen werd niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering van intranasaal calcitonine voor de behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose is 200 I.E. eenmaal per dag. Het gebruik van intranasaal calcitonine wordt aanbevolen in associatie met een voldoende calcium- en vitamine D-inname. De behandeling moet op een langetermijn basis toegediend worden (zie 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Gebruik bij ouderen, bij hepatische stoornis en renale insufficiëntie

Uitgebreide ervaring met het gebruik van intranasaal calcitonine bij ouderen gaf geen aanwijzingen voor verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten. Hetzelfde geldt voor patiënten met een gewijzigde nier- of leverfunctie.

Gebruik bij kinderen

Aangezien intranasaal calcitonine aangewezen is voor postmenopauzale vrouwen, is het gebruik bij kinderen niet geschikt.

Opmerking

Volledige instructies voor het gebruik door de patiënt worden in de patiëntenbijsluiter beschreven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor calcitonine (zie 4.8 Bijwerkingen) of voor één van de hulpstoffen van de formulering (zie paragraaf 6.1 Lijst van hulpstoffen).

Calcitonine is ook tegenaangewezen bij patiënten met hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een neusonderzoek dient te worden uitgevoerd alvorens de behandeling te starten en in geval van neusklachten mag de behandeling niet gestart worden. Indien ernstige ulceratie van de nasale mucosa optreedt (bijv. penetratie onder de mucosa of associatie met ernstig bloeden), moet de behandeling met intranasaal calcitonine stopgezet worden. In het geval van milde ulceratie, dient de behandeling tijdelijk te worden onderbroken, totdat genezing is opgetreden.

Omdat calcitonine een peptide is, bestaat de mogelijkheid op systemische allergische reacties. Reacties van het allergische type, met inbegrip van anafylactische shock, werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met intranasaal calcitonine. Bij patiënten met een vermoedelijke gevoeligheid voor calcitonine dient het uitvoeren van huidtesten te worden overwogen alvorens de behandeling te starten.

De hulpstof benzalkoniumchloride is een irriterende stof en kan irritatie van de neusmucosa veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen geneesmiddeleninteracties met intranasaal zalmcalcitonine gemeld.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Aangezien intranasaal calcitonine is geïndiceerd voor postmenopauzale vrouwen, werden er geen studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Daarom dient intranasaal calcitonine niet te worden toegediend aan zulke patiënten. Dierproeven hebben nochtans geen embryotoxisch en teratogeen potentieel aangetoond. Het blijkt dat zalmcalcitonine niet door de placentabarrière gaat bij dieren.

Het is niet bekend of zalmcalcitonine wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Bij dieren werd aangetoond dat zalmcalcitonine de lactatie vermindert en in de melk wordt uitgescheiden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van intranasaal calcitonine op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen. Intranasaal calcitonine kan voorbijgaande duizeligheid veroorzaken (zie paragraaf 4.8 Bijwerkingen), wat het reactievermogen van de patiënt kan verstoren. Patiënten moeten daarom gewaarschuwd worden dat voorbijgaande duizeligheid kan optreden; in zulk geval dienen zij geen voertuigen te besturen noch machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Frequentieschattingen :

Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van geïsoleerde gevallen.

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Vaak: nausea, diarree, buikpijn

Soms: braken

Aandoeningen van het vaatstelsel

Vaak: flushing

Soms: hypertensie

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel

Zeer vaak: rhinitis (met inbegrip van droge neus, neusoedeem, neuscongestie, niezen, allergische rhinitis), niet-gespecificeerde symptomen van de neus (bv. irritatie van de neuspassage, rash papularis, parosmie, erytheem, abrasie)

Vaak: ulceratieve rhinitis, sinusitis, epistaxis, pharyngitis

Soms: hoest

Deze bijwerkingen zijn over het algemeen mild (in ongeveer 80% van de gevallen) en vergen in minder dan 5% van de gevallen stopzetting van de behandeling.

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie

Aandoeningen van de zintuigen

Zelden: gezichtsstoornissen

Aandoeningen van huid of onderhuid

Zelden: oedeem (aangezichtsoedeem, perifeer oedeem en gegeneraliseerd oedeem)

Aandoeningen van skeletspieren

Vaak: musculoskeletale pijn

Soms: arthralgie

Aandoeningen van het immuunsysteem

Soms: overgevoelighedsreacties zoals veralgemeende huidreacties, flushing, oedeem

(aangezichtsoedeem, perifeer oedeem en veralgemeend oedeem), hypertensie, arthralgie en pruritis

Zeer zelden: allergische en anaphylactoïd-achtige reacties zoals tachycardie, hypotensie, circulatoire collaps en anaphylactische shock

Onderzoeken

Zelden: ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen calcitonine. De ontwikkeling van deze antilichamen is gewoonlijk niet gerelateerd aan een verlies van klinische doeltreffendheid, hoewel hun aanwezigheid bij een klein percentage patiënten, na langetermijn behandeling met hoge doses calcitonine, kan resulteren in een verminderde respons op het product. De aanwezigheid van antilichamen blijkt geen verband te hebben met allergische reacties, die zeldzaam zijn. Down-regulering van de calcitonine receptor kan ook resulteren in een verminderde klinische respons bij een klein percentage patiënten na langetermijn behandeling met hoge doses.

Algemene aandoeningen

Vaak: vermoeidheid

Soms: influenza-achtige ziekte

4.9 Overdosering

Het is bekend dat nausea, braken, flushing en duizeligheid dosis-afhankelijk zijn wanneer calcitonine parenteraal wordt toegediend. Eenmalige doses (tot 10.000 I.E.) zalmcalcitonine werden parenteraal toegediend zonder andere bijwerkingen dan nausea en braken, en exacerbatie van farmacologische effecten. Het optreden van zulke effecten kan daarom ook verwacht worden bij een overdosering met intranasaal calcitonine, hoewel intranasaal calcitonine toegediend werd tot 1.600 I.E. als eenmalige dosis en tot 800 I.E. per dag gedurende drie dagen zonder een ernstige bijwerking te veroorzaken. Indien symptomen van overdosering optreden, dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie : antiparathyroid hormoon, ATC-code : H05BA01 (calcitonine, zalm)

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Calcitonine is een calciotropisch hormoon dat de botresorptie inhibeert door een directe werking op de osteoclasten. Door inhibitie van de osteoclastische activiteit via de specifieke receptoren, vermindert zalmcalcitonine de botresorptie.

Calcitonine vermindert op uitgesproken wijze de bot 'turn over' bij toestanden met een verhoogde graad van botresorptie zoals osteoporose.

De afwezigheid van mineralisatiedefect met calcitonine werd aangetoond door histomorfometrische botstudies bij mens en dier.

In farmacologische studies werd in diermodellen aangetoond dat calcitonine een analgetische activiteit heeft.

Intranasaal calcitonine vertoont een klinisch relevante biologische respons bij mensen na slechts één enkele dosis. Dit wordt aangetoond door de verhoogde urinaire excretie van calcium, fosfor en natrium (door reductie van de tubulaire heropname) en door een daling van de urinaire excretie van hydroxyproline. Langetermijn toediening van intranasaal calcitonine onderdrukt op significante wijze biochemische markers van de bot 'turn over' zoals serum C-telopeptides (sCTX) en skeletale isoenzymen van alkalische fosfatase.

Intranasaal calcitonine veroorzaakt een statistisch significante stijging van 1 à 2 % van de minerale botdensiteit (BMD) van de lumbale ruggengraat. Deze stijging is duidelijk vanaf het eerste jaar en wordt tot 5 jaar behouden. BMD van de heup wordt behouden.

Toediening van 200 I.E. intranasaal zalmcalcitonine in een 5-jaar durende studie bij postmenopauzale vrouwen (PROOF studie), resulteerde in een vermindering van 33% wat het relatieve risico op het ontwikkelen van vertebrale fracturen betreft. Het relatieve risico op het ontwikkelen van vertebrale fracturen, in vergelijking met placebo (behandeling met enkel vitamine D en calcium), in alle patiënten behandeld met dagelijkse doses van 200 I.E. was 0,67 (95% BI : 0,47-0,97). Het absoluut risico op het ontwikkelen van vertebrale fracturen over 5 jaar was verminderd van 25,9% in de placebogroep tot 17,8% in de 200 I.E. groep. Een vermindering in heupfracturen werd niet aangetoond.

De aanbevolen dosis van intranasaal zalmcalcitonine voor de behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose is 200 I.E. eenmaal per dag. Hogere doses waren niet doeltreffender.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Farmacokinetische parameters van intranasaal toegediend zalmcalcitonine zijn moeilijk kwantificeerbaar door de onvoldoende gevoeligheid en onzekere specificiteit van de beschikbare immunoassay methodes die gebruikt werden in de studies tot op heden uitgevoerd. In vergelijking tot parenterale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van een dosis van 200 I.E. 2 tot 15%. Intranasaal calcitonine wordt snel geabsorbeerd doorheen de nasale mucosa en piek plasmaconcentraties worden bereikt binnen het eerste uur na toediening. De eliminatiehalfwaardetijd werd berekend op ongeveer 16 tot 43 minuten; er werden geen aanwijzingen voor accumulatie gevonden bij herhaalde toediening. Doses hoger dan de aanbevolen dosis resulteren in hogere bloedspiegels (zoals aangetoond door een verhoging van de AUC) maar de relatieve biologische beschikbaarheid stijgt niet. Zoals bij andere polypeptidehormonen is het controleren van plasmaspiegels van zalmcalcitonine van weinig waarde aangezien deze niet direct in verband staan met de therapeutische respons. Daarom dient de activiteit van calcitonine geëvalueerd te worden door gebruik van klinische parameters van efficaciteit.

De plasmaproteïnenbinding is 30 tot 40%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele langetermijn toxiciteits-, reproductie-, mutageniciteits- en carcinogeniciteitsstudies werden uitgevoerd bij laboratoriumdieren. Daarnaast werd de nasale tolerantie onderzocht bij honden en apen.

Zalmcalcitonine bezit geen embryotoxisch, teratogeen en mutageen potentieel. Dagelijkse intranasale toediening van hoge doses van een calcitonine formulering die 0,01% benzalkoniumchloride bevat, gedurende 26 weken, werd goed getolereerd door apen.

Een verhoogde incidentie van hypofyse-adenomen werd gerapporteerd bij ratten die gedurende 1 jaar synthetisch zalmcalcitonine kregen toegediend. Dit wordt beschouwd als een species-specifiek effect en zonder klinische betekenis.

Zalmcalcitonine gaat niet doorheen de placentabarrière.

In zogende dieren die calcitonine kregen, werd een onderdrukking van de melkproductie waargenomen. Calcitonines worden in de melk uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

6.3 Houdbaarheid

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6.6 Instructies voor gebruik <en> <, > verwerking <en verwijdering>

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

11. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

INTRANASAAL ELCATONINE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{fantasiennaam van het middel <sterkte> <farmaceutische vorm>}

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elcatonine is een analoogpreparaat van aal calcitonine

Firmaspecifiek

Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor nasale verstuiving

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van aangetoonde postmenopauzale osteoporose om het risico op vertebrale fracturen te verminderen. Een vermindering in heupfracturen werd niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering van intranasaal calcitonine voor de behandeling van aangetoonde postmenopauzale osteoporose is 80 IE eenmaal per dag. Het gebruik van intranasaal calcitonine wordt aanbevolen tesamen met een voldoende calcium- en vitamine D-inname. De behandeling moet op een langetermijn basis toegediend worden (zie 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Gebruik bij ouderen, bij hepatische stoornis en renale insufficiëntie

Uitgebreide ervaring met het gebruik van intranasaal calcitonine bij ouderen gaf geen aanwijzingen voor verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten. Hetzelfde geldt voor patiënten met een gewijzigde nier- of leverfunctie.

Gebruik bij kinderen

Aangezien intranasaal calcitonine bestemd is voor postmenopauzale vrouwen, is het gebruik bij kinderen niet van toepassing.

Opmerking

Volledige instructies voor het gebruik door de patiënt worden in de patiëntenbijsluiters beschreven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor calcitonine (zie 4.8 Bijwerkingen) of voor één van de hulpstoffen van de formulering (zie 6.1 Lijst van hulpstoffen).

Calcitonine is ook contraïndiceerd bij patiënten met hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een neusonderzoek dient te worden uitgevoerd alvorens de behandeling te starten en in geval van neusklachten mag de behandeling niet gestart worden. Indien ernstige ulceratie van de nasale mucosa optreedt (bijv. penetratie onder de mucosa of associatie met ernstig bloeden), moet de behandeling met

intranasaal calcitonine stopgezet worden. In het geval van milde ulceratie, dient de behandeling tijdelijk te worden onderbroken, totdat genezing is opgetreden.

Omdat calcitonine een peptide is, bestaat de mogelijkheid op systemische allergische reacties. Reacties van het allergische type, met inbegrip van anafylactische shock, werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met intranasaal calcitonine. Bij patiënten met een vermoedelijke gevoeligheid voor calcitonine dient het uitvoeren van huidtesten te worden overwogen alvorens de behandeling te starten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen geneesmiddeleninteracties met intranasaal elcatonine gemeld.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Aangezien intranasaal calcitonine is bestemd voor postmenopauzale vrouwen, werden er geen studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Daarom dient intranasaal calcitonine niet te worden toegediend aan zulke patiënten. Dierproeven hebben nochtans geen embryotoxisch en teratogeen potentieel aangetoond. Het blijkt dat elcatonine niet door de placentabarrière gaat bij dieren.

Het is niet bekend of elcatonine wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Daarom wordt het niet aangeraden om tijdens de behandeling borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van intranasaal calcitonine op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen. Intranasaal calcitonine kan voorbijgaande duizeligheid veroorzaken (zie 4.8 Bijwerkingen), wat het reactievermogen van de patiënt kan verstoren. Patiënten moeten daarom gewaarschuwd worden dat voorbijgaande duizeligheid kan optreden; in zo'n geval dienen zij geen voertuigen te besturen noch machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

DE BIJWERKINGEN, WAARGENOMEN TIJDENS DE BEHANDELING MET ELCATONINE, KOMEN OVEREEN MET DE BIJWERKINGEN DIE ZIJN GERAPPORTEERD NA TOEDIENING VAN ZALM CALCITONINE

Frequentieschattingen :

Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van geïsoleerde gevallen.

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Vaak: nausea, diarree, buikpijn

Soms: braken

Aandoeningen van het vaatstelsel

Vaak: flushing

Soms: hypertensie

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel

Zeer vaak: rhinitis (met inbegrip van droge neus, neusoedeem, neuscongestie, niezen, allergische rhinitis), niet-gespecificeerde symptomen van de neus (bv. irritatie van de neuspassage, rash papularis, parosmie, erytheem, abrasie)

Vaak: ulceratieve rhinitis, sinusitis, epistaxis, pharyngitis

Soms: hoest

Deze bijwerkingen zijn over het algemeen mild (in ongeveer 80% van de gevallen) en vergen in minder dan 5% van de gevallen stopzetting van de behandeling.

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie

Aandoeningen van de zintuigen

Zelden: gezichtsstoornissen

Aandoeningen van huid of onderhuid

Zelden: oedeem (aangezichtsoedeem, perifeer oedeem en gegeneraliseerd oedeem)

Aandoeningen van skeletspieren

Vaak: musculoskeletale pijn

Soms: arthralgie

Aandoeningen van het immuunsysteem

Soms: overgevoeligheidsreacties zoals veralgemeende huidreacties, flushing, oedeem (aangezichtsoedeem, perifeer oedeem en veralgemeend oedeem), hypertensie, arthralgie en pruritis
Zeer zelden: allergische en anaphylactoïd-achtige reacties zoals tachycardie, hypotensie, circulatoire collaps en anaphylactische shock

Onderzoeken

Zelden: ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen calcitonine. De ontwikkeling van deze antilichamen is gewoonlijk niet gerelateerd aan een verlies van klinische doeltreffendheid, hoewel hun aanwezigheid bij een klein percentage patiënten, na langetermijn behandeling met hoge doses calcitonine, kan resulteren in een verminderde respons op het product. De aanwezigheid van antilichamen blijkt geen verband te hebben met allergische reacties, die zeldzaam zijn. Down-regulering van de calcitonine receptor kan ook resulteren in een verminderde klinische respons bij een klein percentage patiënten na langetermijn behandeling met hoge doses.

Algemene aandoeningen

Vaak: vermoeidheid

Soms: influenza-achtige ziekte

4.9 Overdosering

Het is bekend dat nausea, braken, flushing en duizeligheid dosis-afhankelijk zijn wanneer calcitonine parenteraal wordt toegediend. Er zijn echter geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Indien symptomen van overdosering optreden, dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie : antiparathyroid hormoon, ATC-code : H05BA04 (elcatonine)

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Calcitonine is een calciotropisch hormoon dat de botresorptie inhibeert door een directe werking op de osteoclasten. Door inhibitie van de osteoclastische activiteit via de specifieke receptoren, vermindert elcatonine de botresorptie.

Calcitonine vermindert op uitgesproken wijze de bot 'turn over' bij toestanden met een verhoogde graad van botresorptie zoals osteoporose.

De afwezigheid van mineralisatiedefect met calcitonine werd aangetoond door histomorfometrische botstudies bij mens en dier.

In farmacologische studies werd in diermodellen aangetoond dat calcitonine een analgetische activiteit heeft.

Intranasaal calcitonine vertoont een klinisch relevante biologische respons bij mensen zoals aangetoond door een verhoogde urinaire excretie van calcium, fosfor en natrium (door reductie van de tubulaire heropname) en door een daling van de urinaire excretie van hydroxyproline. Langetermijn toediening van intranasaal calcitonine onderdrukt op significante wijze biochemische markers van de bot 'turn over' zoals serum C-telopeptides (sCTX) en skeletale isoenzymen van alkalische fosfatase.

Intranasaal calcitonine veroorzaakt een statistisch significante stijging van 1 à 2 % van de minerale botdensiteit (BMD) van de lumbale ruggengraat. Deze stijging is duidelijk vanaf het eerste jaar en wordt tot 5 jaar behouden. BMD van de heup wordt behouden.

Toediening van 200 I.E. intranasaal zalmcalcitonine in een 5-jaar durende studie bij postmenopauzale vrouwen (PROOF studie), resulteerde in een vermindering van 33% wat het relatieve risico op het ontwikkelen van vertebrale fracturen betreft. Het relatieve risico op het ontwikkelen van vertebrale fracturen, in vergelijking met placebo (behandeling met enkel vitamine D en calcium), in alle patiënten behandeld met dagelijkse doses van 200 I.E. was 0,67 (95% BI : 0,47-0,97). Het absolute risico op het ontwikkelen van vertebrale fracturen over 5 jaar was verminderd van 25,9% in de placebogroep tot 17,8% in de 200 I.E. groep. Een vermindering in heupfracturen is niet aangetoond.

De aanbevolen dosis elcatonine voor de behandeling van aangetoonde postmenopauzale osteoporose is 80 IE eenmaal per dag. Hogere doses waren niet doeltreffender.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Farmacokinetische parameters van intranasaal toegediend elcatonine zijn moeilijk kwantificeerbaar door de onvoldoende gevoeligheid en onzekere specificiteit van de beschikbare immunoassay methodes die gebruikt werden in de studies tot op heden uitgevoerd. In vergelijking tot parenterale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van een dosis van 40 IE 45 tot 53%. Intranasaal calcitonine wordt snel door de nasale mucosa geabsorbeerd en piek plasmaconcentraties worden bereikt binnen het eerste uur na toediening. Doses hoger dan de aanbevolen dosis resulteren in hogere bloedspiegels (zoals aangetoond door een verhoging van de AUC) maar de relatieve biologische beschikbaarheid stijgt niet. Net als bij andere polypeptidehormonen is het controleren van plasmaspiegels van elcatonine van weinig waarde aangezien deze niet direct in verband staan met de therapeutische respons. Daarom dient de activiteit van calcitonine geëvalueerd te worden door gebruik van klinische werkzaamheidsparameters.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele langetermijn toxiciteits-, reproductie-, mutageniciteitsstudies werden uitgevoerd bij laboratoriumdieren. Daarnaast werd de nasale tolerantie onderzocht bij honden en ratten.

Elcatonine bezit geen embryotoxisch, teratogeen en mutageen potentieel. Dagelijkse intranasale toediening gedurende 12 weken van hoge doses van een elcatonine formulering, die 2 % ammonium glycyrrhicinaat bevat, werd goed getolereerd door ratten en honden.

Elcatonine gaat niet door de placentabarière heen.

In zogende dieren die calcitonine kregen, werd een onderdrukking van de melkproductie waargenomen. Calcitonines worden in de melk uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**
- 6.3 Houdbaarheid**
- 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**
- 6.5 Aard en inhoud van de verpakking**
- 6.6 Instructies voor gebruik <en> <, > verwerking <en verwijdering>**

- 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

- 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**