

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning: Denna produktresumé var bifogad till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 31 för kalcitonin innehållande humanläkemedel.

Texten var gällande vid den tiden, den har därefter inte upprätthållits eller uppdaterats av EMEA och torde därför inte nödvändigtvis motsvara den senaste texten.

INJICERBART LAXKALCITONIN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{Läkemedlets fantasinamn <styrka> <läkemedelsform>}

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Företagsspecifikt.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kalcitonin är indicerat för:

- Förebyggande av akut förlust av benmassa på grund av plötslig immobilisering, som t.ex. hos patienter med nyligen inträffade osteoporotiska frakturer
- Pagets sjukdom
- Hyperkalcemi vid malign sjukdom

4.2 Dosering och administreringsätt

För subkutan, intramuskulär eller intravenös användning (produktspecifikt) till patienter som är 18 år eller äldre.

Laxkalcitonin administreras lämpligast vid sänggåendet för att minska illamående och kräkningar som kan inträffa, särskilt i början av behandlingen.

Förebyggande av akut förlust av benmassa:

Rekommenderad dos är 100 IE dagligen eller 50 IE två gånger dagligen i 2 till 4 veckor, som subkutan eller intramuskulär injektion. Dosen kan reduceras till 50 IE dagligen vid mobilisering. Behandlingen bör fortsätta tills patienterna är helt mobiliserad.

Pagets sjukdom:

Rekommenderad dos är 100 IE per dag subkutant eller intramuskulärt. Med en minimidos på 50 IE tre gånger i veckan har dock klinisk och biokemisk förbättring uppnåtts. Doseringen skall justeras efter patientens individuella behov. Behandlingstidens längd beror på indikationen och patientens respons. Effekten av kalcitonin kan mätas med lämpliga markörer för benremodellering, såsom serumalkalinofosfatas eller hydroxiprolin och deoxypyridinolin i urinen. Doseringen kan minskas när patientens tillstånd har förbättrats.

Hyperkalcemi vid malign sjukdom:

Rekommenderad startdos är 100 IE var sjätte till åttonde timme subkutant eller intramuskulärt. Dessutom kan laxkalcitonin ges som intravenös injektion efter föregående rehydrering.

Om patienten inte svarar tillfredsställande efter en eller två dagar, kan dosen ökas till maximalt 400 IE var sjätte till åttonde timme. I svåra eller akuta fall, kan en intravenös infusion på upp till 10 IE/kg kroppsvikt administreras i 500 ml fysiologisk natriumkloridlösning (9 mg/ml) under minst 6 timmar.

Användning på äldre och på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

Erfarenheter av användning av kalcitonin på äldre har inte visat någon reducerad tolerabilitet eller krav på förändrad dosering. Detsamma gäller patienter med förändrad leverfunktion. Metabolisk clearance är mycket lägre hos patienter med njursvikt i slutstadiet än hos friska försökspersoner. Klinisk relevans för denna slutsats är emellertid inte känd (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Kalcitonin är också kontraindicerat hos patienter med hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Eftersom kalcitonin är en peptid, finns det risk för systemiska, allergiska reaktioner. Allergiliknande reaktioner, inkluderande isolerade fall av anafylaktisk chock, har rapporterats hos patienter som fått kalcitonin. Sådana reaktioner bör särskiljas från generaliserade eller lokala rodnader, vilket är vanliga icke-allergiska effekter av kalcitonin (se 4.8). Hudtester bör göras på patienter med misstänkt överkänslighet mot kalcitonin innan de behandlas med kalcitonin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Serumkalciumnivåerna kan tillfälligt minska till under normalnivå efter administrering av kalcitonin, särskilt i början av behandlingen på patienter med extremt hög benomsättning. Denna effekt avtar när den osteoklastiska aktiviteten minskar. Försiktighet bör emellertid iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med hjärtglykosider eller kalciumantagonister. Doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras med hänsyn till att effekten av dem kan ändras genom förändringar av de cellulära elektrolytkoncentrationerna.

Användning av kalcitonin i kombination med bisfosfonater kan ha en additiv, kalciumsänkande effekt.

4.6 Graviditet och amning

Kalcitonin har inte studerats på gravida kvinnor. Kalcitonin bör endast användas under graviditet om behandlingen anses absolut nödvändig.

Det är inte känt om substansen utsöndras i human bröstmjolk. Hos digivande djur har laxkalcitonin visat sig minska mjölkproduktionen. Kalcitonin utsöndras i mjölk hos djur (se 5.3). Därför rekommenderas inte amning under behandlingen (se 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data från hur injicerbart kalcitonin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Injicerbart kalcitonin kan orsaka övergående yrsel (se 4.8 Biverkningar), vilket kan sätta ned patientens reaktionsförmåga. Patienterna måste därför varnas för att övergående yrsel kan inträffa, och informeras om att de då bör avhålla sig från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenskategorier:

Mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1,000, <1/100); sällsynta (>1/10,000, <1/1,000); mycket sällsynta (<1/10,000), inklusive enstaka fallrapporter.

Gastrointestinala:

Mycket vanliga: Illamående med eller utan åtföljande kräkningar har noterats hos cirka 10 % av de patienter som behandlas med kalcitonin. Denna biverkan är mer märkbar i början av behandlingen och brukar minska eller helt försvinna vid fortsatt behandling eller dosminskning. Ett antiemetikum kan

vid behov sätts in. Besvären uppträder mindre frekvent om injektionen ges på kvällen och efter måltid.

Mindre vanliga: Diarré.

Kardiovaskulära:

Mycket vanliga: Hudrodnader (i ansiktet eller på överkroppen). Dessa är inte allergiska reaktioner, utan de beror på en farmakologisk effekt och kan vanligen iakttas 10-20 minuter efter administreringen.

Hud:

Mindre vanliga: Hudutslag.

Allmänna:

Mindre vanliga: Lokala inflammatoriska reaktioner på administrationsstället för den subkutana eller intramuskulära injektionen.

Nervsystemet:

Mindre vanliga: Metallsmak i munnen, yrsel.

Urinvägar:

Mindre vanliga: Diures.

Metabolism och ämnesomsättning:

Sällsynta: Hos patienter med hög grad av benremodellering (Pagets sjukdom och unga patienter), kan en tillfällig kalcemiminskning inträffa mellan den fjärde och den sjätte timmen efter administreringen, vanligtvis asymtomatisk.

Övriga reaktioner:

Sällsynta: Neutraliserande antikroppar mot kalcitonin bildas sällan. Utvecklingen av dessa antikroppar är vanligtvis inte relaterad till nedsatt klinisk effekt, trots att de existerar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling med kalcitonin och kan resultera i ett reducerat svar på produkten. Förekomsten av antikroppar tycks inte ha något samband med allergiska reaktioner, som är sällsynta. Nedreglering av kalcitoninreceptorer kan också resultera i ett nedsatt kliniskt svar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling.

Immunologiska reaktioner

Mycket sällsynta: Allvarliga allergiliknande reaktioner såsom bronkospasm, uppsvälld tunga och svalg, samt, i isolerade fall, anafylaxi.

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, rodnader och yrsel är kända för att vara dosberoende när kalcitonin administreras parenteralt. Engångsdoser (upp till 10 000 IE) av injicerbart laxkalcitonin har administrerats utan andra biverkningar än illamående och kräkningar samt förvärrande av de farmakologiska effekterna.

Om symptom på överdosering uppträder, bör behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antiparatyroideahormon, ATC-kod: H05B A01 (kalcitonin, lax).

De farmakologiska egenskaperna hos syntetiska och rekombinanta peptider har visats vara kvalitativt och kvantitativt likvärdiga.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Kalcitonin är ett kalciotropiskt hormon, som hämmar bennedbrytningen genom direktverkan på osteoklasterna. Genom att hämma aktiviteten hos osteoklasterna via specifika receptorer minskar laxkalcitonin bennedbrytningen. I farmakologiska studier har kalcitonin visats ha analgetisk effekt i djurmodeller.

Kalcitonin minskar benomsättningen påtagligt vid ökad grad av bennedbrytning som vid Pagets sjukdom och akut förlust av benmassa på grund av plötslig immobilisering.

Vid benhistomorfometrisk studier på både människa och djur har avsaknad av mineraliseringsdefekt med kalcitonin påvisats.

Minskad bennedbrytning, att döma av minskningen av hydroxiprolin och deoxypyridinolin i urinen, har iakttagits efter kalcitoninbehandling hos både friska frivilliga och patienter med benrelaterade sjukdomar, inkluderande Pagets sjukdom och osteoporos.

Den kalciumsänkande effekten hos kalcitonin beror både på en minskning av utflödet av kalcium från benmassan till ECF och på en hämning av den njurtubulära reabsorptionen av kalcium.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen
Laxkalcitonin absorberas och elimineras snabbt.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom den första behandlingstimmen.

Resultat från djurstudier har visat att kalcitonin efter parenteral administrering främst metaboliseras via proteolys i njuren. Metaboliterna saknar kalcitonins specifika biologiska aktivitet.

Biotillgängligheten efter subkutan och intramuskulär injektion hos människa är hög och likvärdig för de två administreringsvägarna (71 % respektive 66 %).

Kalcitonin har korta halveringstider för absorption och eliminering om 10-15 minuter respektive 50-80 minuter. Laxkalcitonin nedbryts primärt och nästan helt i njurarna och bildar farmakologiskt inaktiva fragment av molekylen. Därför är metaboliskt clearance mycket lägre hos patienter med njursvikt i slutstadiet än hos friska försökspersoner. Klinisk relevans för denna slutsats är emellertid inte känd.

Plasmaproteinbindningen är 30-40 %.

Särskilda patientgrupper

Det finns ett samband mellan den subkutana dosen av kalcitonin och de maximala plasmakoncentrationerna. Efter parenteral administrering av 100 IE kalcitonin ligger den C_{max} mellan cirka 200 och 400 pg/ml. Högre blodnivåer kan vara förknippade med ökad frekvens av illamående och kräkningar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella långtidsstudier av toxicitet, reproduktion, mutagenicitet och karcinogenicitet har utförts på laboratoriedjur. Laxkalcitonin saknar embryotoxisk, teratogen och mutagen potential.

En ökad frekvens av godartade hypofystumörer har rapporterats hos råttor som fått syntetiskt laxkalcitonin i 1 år. Detta betraktas som en artspecifik effekt som saknar klinisk relevans.

Laxkalcitonin passerar inte placentabarriären.

Hos digivande djur som fått kalcitonin har en hämning av mjölkproduktionen iakttagits. Kalcitonin utöndras i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

6.2 Blandbarhet

6.3 Hållbarhet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samtidigt destruktion>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

{Namn och adress}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

INJICERBART HUMANT KALCITONIN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{Läkemedlets fantasinamn <styrka> <läkemedelsform>}

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Företagsspecifikt.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (Företagsspecifikt)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kalcitonin är indicerat för:

- Förebyggande av akut förlust av benmassa på grund av plötslig immobilisering, som t.ex. hos patienter med nyligen inträffade osteoporotiska frakturer
- Pagets sjukdom
- Hyperkalcemi vid malign sjukdom

4.2 Dosering och administreringsätt

För subkutan, intramuskulär eller intravenös användning (produktspecifikt) till patienter som är 18 år eller äldre.

Humant kalcitonin administreras lämpligast vid sänggåendet för att minska illamående och kräkningar som kan inträffa, särskilt i början av behandlingen.

Förebyggande av akut förlust av benmassa:

Rekommenderad dos är 0,5 mg dagligen eller 0,25 mg 2 gånger dagligen i 2 till 4 veckor subkutant eller intramuskulärt. Dosen kan minskas till 0,25 mg dagligen i början av aktiveringen. Behandlingen skall fortgå tills patienterna är fullt mobiliserade.

Pagets sjukdom:

Dosen skall justeras efter patientens individuella behov. Som regel rekommenderas att behandlingen startar med en dos om 0,5 mg injicerat subkutant eller intramuskulärt en gång om dagen i flera veckor. Beroende på patientens svar, kan denna dos därefter ökas till 0,5 mg två gånger om dagen eller minskas för underhållsbehandling, t.ex. till 0,25 mg dagligen eller till 0,5 mg 2-3 gånger i veckan.

Som hjälp för att kunna uppskatta effekten hos humant kalcitonin, bör utsöndringen av serumalkalin-fosfat och urinhydroxi-prolin bestämmas innan behandlingen startar, under de första tre månaderna samt därefter i intervaller om cirka 3-6 månader om behandlingen behöver fortsätta. Dosjusteringar bör styras av kliniska och radiologiska belägg, liksom av förändringar av utsöndringen av serumalkalin-fosfat och urinhydroxi-prolin.

Behandlingen bör fortsätta i 6 månader eller mer. Om avslutad behandling åtföljs av ytterligare förvärrande (kännetecknas av en ökning i de biokemiska parametrarna och återfall av symptom eller radiologiska tecken), bör behandlingen återupptas.

Hyperkalcemi vid malign sjukdom:

För akut behandling ges 0,5 mg av humant kalcitonin var sjätte timme genom långsam intravenös injektion, efter föregående rehydrering.

Serumkalcium bör mätas var sjätte timme. Tolv timmar efter det att serumkalciumnivåerna har återgått till sina normala värden kan behandlingen sättas ut.

Terapeutisk effekt uppnås vanligen inom de första 24 timmarna av behandlingen. Hos patienter med ofullständiga resultat resulterar inte en dosökning i att serumkalciumvärdet minskar ytterligare. En ny stegring av serumkalciumvärdet kan iakttas några dagar efter det att behandlingen har utsatts.

Användning på äldre och på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

Erfarenheter av användning av kalcitonin på äldre har inte visat någon reducerad tolerabilitet eller krav på förändrad dosering. Detsamma gäller patienter med förändrad leverfunktion. Metabolisk clearance är mycket lägre hos patienter med njursvikt i slutstadiet än hos friska försökspersoner. Klinisk relevans för denna slutsats är emellertid inte känd (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Kalcitonin är också kontraindicerat hos patienter med hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Eftersom kalcitonin är en peptid, finns det risk för systemiska, allergiska reaktioner. Allergiliknande reaktioner, inkluderande isolerade fall av anafylaktisk chock, har rapporterats hos patienter som fått kalcitonin. Sådana reaktioner bör särskiljas från generaliserade eller lokala rodnader, vilket är vanliga icke-allergiska effekter av kalcitonin (se 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Serumkalciumnivåerna kan tillfälligt minska till under normalnivå efter administrering av kalcitonin, särskilt i början av behandlingen på patienter med extremt hög benomsättning. Denna effekt avtar när den osteoklastiska aktiviteten minskar. Försiktighet bör emellertid iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med hjärtglykosider eller kalciumantagonister. Doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras med hänsyn till att effekten av dem kan ändras genom förändringar av de cellulära elektrolytkoncentrationerna.

Användning av kalcitonin i kombination med bisfosfonater kan ha en additiv, kalciumsänkande effekt.

4.6 Graviditet och amning

Kalcitonin har inte studerats på gravida kvinnor. Det har inte visats i djurförsök att humant kalcitonin inte har teratogenisk potential eller andra biverkningar på embryo och/eller foster. Kalcitonin bör endast användas under graviditet om behandlingen anses absolut nödvändig.

Det är inte känt om substansen utsöndras i bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning under behandlingen (se 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data från hur injicerbart kalcitonin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Injicerbart kalcitonin kan orsaka övergående yrsel (se 4.8 Biverkningar), vilket kan sätta ned patientens reaktionsförmåga. Patienterna måste därför varnas för att övergående yrsel kan inträffa, och informeras om att de då bör avhålla sig från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenskategorier:

Mycket vanliga ($>1/10$); vanliga ($>1/100, <1/10$); mindre vanliga ($>1/1,000, <1/100$); sällsynta ($>1/10,000, <1/1,000$); mycket sällsynta ($<1/10,000$), inklusive enstaka fallrapporter.

Gastrointestinala:

Mycket vanliga: Illamående med eller utan åtföljande kräkningar har noterats hos cirka 10 % av de patienter som behandlas med kalcitonin. Denna biverkan är mer märkbar i början av behandlingen och brukar minska eller helt försvinna vid fortsatt behandling eller dosminskning. Ett antiemetikum kan vid behov sättas in. Besvären uppträder mindre frekvent om injektionen ges på kvällen och efter måltid.

Mindre vanliga: Diarré.

Kardiovaskulära:

Mycket vanliga: Hudrodnader (i ansiktet eller på överkroppen). Dessa är inte allergiska reaktioner, utan de beror på en farmakologisk effekt och kan vanligen iakttas 10-20 minuter efter administreringen.

Allmänna:

Mindre vanliga: Lokala inflammatoriska reaktioner på administrationsstället för den subkutana eller intramuskulära injektionen.

Hud:

Mindre vanliga: Hudutslag.

Nervsystemet:

Mindre vanliga: Metallsmak i munnen, yrsel.

Urinvägar:

Mindre vanliga: Diures.

Metabolism och ämnesomsättning:

Sällsynta: Hos patienter med hög grad av benremodellering (Pagets sjukdom och unga patienter), kan en tillfällig kalcemiminskning inträffa mellan den fjärde och den sjätte timmen efter administreringen, vanligtvis asymtomatisk.

Immunologiska reaktioner:

Mycket sällsynta: Allvarliga allergiliknande reaktioner såsom bronkospasm, uppsvälld tunga och svalg, samt, i isolerade fall, anafylaxi.

Övriga reaktioner:

Risken för utveckling av neutraliserande antikroppar, även vid långtidsbehandling, är liten, på grund av att aminosyreserien är identisk med den hos endogent humant kalcitonin.

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, rodnader och yrsel är kända för att vara dosberoende när kalcitonin administreras parenteralt. Inga fall av överdosering har emellertid rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antiparatyroideahormon, ATC-kod: H05B A03 (kalcitonin, humant syntetiskt ämne).

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Kalcitonin är ett calciotropiskt hormon, som hämmar bennedbrytningen genom direktverkan på osteoklasterna. Genom att hämma aktiviteten hos osteoklasterna via specifika receptorer minskar humant kalcitonin bennedbrytningen. I farmakologiska studier har kalcitonin visats ha analgetisk effekt i djurmodeller.

Kalcitonin minskar benomsättningen påtagligt vid ökad grad av bennedbrytning som vid Pagets sjukdom och akut förlust av benmassa på grund av plötslig immobilisering.

Vid benhistomorfometrisk studier på både människa och djur har avsaknad av mineraliseringsdefekt med kalcitonin påvisats.

Minskad bennedbrytning, att döma av minskningen av hydroxiprolin och deoxipyridinolin i urinen, har iakttagits efter kalcitoninbehandling hos både friska frivilliga och patienter med benrelaterade sjukdomar, inkluderande Pagets sjukdom och osteoporos.

Den kalciumsänkande effekten hos kalcitonin beror både på en minskning av utflödet av kalcium från benmassan till ECF och på en hämning av den njurtubulära reabsorptionen av kalcium.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter intramuskulära och subkutana engångsdoser av syntetiskt humant kalcitonin sker det systemiska upptaget av exogent kalcitonin snabbt; genomsnittliga maximala serumnivåer uppnås inom 20 minuter vid båda administreringssätten. De maximala serumkoncentrationerna uppgår till i genomsnitt 4 ng/ml efter intramuskulär och 3-5 ng/ml efter subkutan injektion av 0,5 mg-doser. De intramuskulära och subkutana doserna (0,5 mg) är bioekvivalenta enligt serum-AUC. De maximala koncentrationerna och AUC-värdena för exogent kalcitonin i blodet ökar proportionellt med subkutana doser om 0,25 mg och 0,50 mg av syntetiskt humant kalcitonin. Exogent kalcitonin elimineras snabbt från blodloppet, eftersom de genomsnittliga, apparenta halveringstiderna är 1,1 timmar efter intramuskulär och 1,1-1,4 timmar efter subkutan administrering.

Vid steady-state upprätthölls ett genomsnittligt metaboliskt clearance på cirka 600 ml/min under konstant intravenös infusion av humant kalcitonin. Efter intravenös engångsinjektion iaktogs ett genomsnittligt värde om 720 ml/min. Den skenbara distributionsvolymen uppgår till i genomsnitt 11,4 l, vilket motsvarar 0,15 l/kg, räknat på en kroppsvikt om 75 kg.

Efter intravenös engångsinjektion av syntetiskt humant I-kalcitonin utsöndras 95 % av dosen i 48-timmarsurinen; oförändrat I-kalcitonin svarar för 2,4 % av dosen och joderade nedbrytningsprodukter för resten.

Humant kalcitonin nedbryts primärt och nästan helt i njurarna och bildar farmakologiskt inaktiva fragment av molekylerna. Därför är metaboliskt clearance mycket lägre hos patienter med njursvikt i slutstadiet än hos friska försökspersoner. Klinisk relevans för denna slutsats är emellertid inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Humant kalcitonin är inte direktmutagent i bakteriella eller eukaryotiska system *in vitro* eller i däggdjurstester *in vivo*. Det gav positiva resultat i bakterietester på mutagenicitet i närvaro av ett metaboliskt aktiveringssystem. Dessa rön är förmodligen en följd av oxideringen av de aminosyror som frigörs genom hydrolys eller en reflexion av förändrad bakterietillväxt genom hydrolysisprodukter, och anses inte vara en indikation på mutagenicitet hos humant kalcitonin.

Inga långtidsstudier på karcinogenicitet har genomförts med humant kalcitonin.

Reproduktionsstudier med humant kalcitonin har inte utförts på djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

- 6.1 Förteckning över hjälpämnen**
- 6.2 Blandbarhet**
- 6.3 Hållbarhet**
- 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**
- 6.5 Förpackningstyp och innehåll**
- 6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>**

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

{Namn och adress}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

INJICERBART ELCATONIN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{Läkemedlets fantasinamn <styrka> <läkemedelsform>}

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Elcatonin är en analog till eel calcitonin

Företagsspecifikt.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Elcatonin är indicerat för:

- Förebyggande av akut förlust av benmassa på grund av plötslig immobilisering, som t.ex. hos patienter med nyligen inträffade osteoporotiska frakturer
- Pagets sjukdom
- Hyperkalcemi vid malign sjukdom

4.2 Dosering och administreringsätt

För intramuskulär eller intravenös användning (produktspecifik) till patienter som är 18 år eller äldre.

Elcatonin administreras lämpligast vid sänggåendet för att minska illamående och kräkningar som kan inträffa, särskilt i början av behandlingen.

Förebyggande av akut förlust av benmassa:

Rekommenderad dos är 40 IE dagligen i 2 till 4 veckor, som intramuskulär injektion. Dosen kan reduceras till 40 IE varannan dag vid mobilisering. Behandlingen bör fortsätta tills patienterna är helt mobiliserad.

Pagets sjukdom:

Rekommenderad dos är 40 IE per dag intramuskulärt. Med en minimidos på 40 IE tre gånger i veckan har dock klinisk och biokemisk förbättring uppnåtts. Doseringen skall justeras efter patientens individuella behov. Effekten av calcitonin kan mätas med lämpliga markörer för benremodellering, såsom serumkalkinfosfatas eller hydroxiprolin och deoxipyridinolin i urinen. Behandlingstidens längd beror på indikationen och patientens respons, men bör vara minst 3 månader. Doseringen kan minskas när patientens tillstånd har förbättrats.

Hyperkalcemi vid malign sjukdom:

Rekommenderad startdos är 40 IE var sjätte till åttonde timme intramuskulärt. Dessutom, elcatonin kan ges som intravenös injektion efter föregående rehydrering.

Om patienten inte svarar tillfredsställande efter en eller två dagar, kan dosen ökas till maximalt 80 IE var sjätte till åttonde timme.

Användning på äldre och på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

Erfarenheter av användning av kalcitonin på äldre har inte visat någon reducerad tolerabilitet eller krav på förändrad dosering. Detsamma gäller patienter med förändrad leverfunktion. Metaboliskt clearance är mycket lägre hos patienter med njursvikt i slutstadiet än hos friska försökspersoner. Klinisk relevans för denna slutsats är emellertid inte känd (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Kalcitonin är också kontraindicerat hos patienter med hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Eftersom kalcitonin är en peptid, finns det risk för systemiska, allergiska reaktioner. Allergiliknande reaktioner, inkluderande isolerade fall av anafylaktisk chock, har rapporterats hos patienter som fått kalcitonin. Sådana reaktioner bör särskiljas från generaliserade eller lokala rodnader, vilket är vanliga icke-allergiska effekter av kalcitonin (se 4.8). Hudtester bör göras på patienter med misstänkt överkänslighet mot kalcitonin innan de behandlas med elcatonin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Serumkalciumnivåerna kan tillfälligt minska till under normalnivå efter administrering av elcatonin, särskilt i början av behandlingen på patienter med extremt hög benomsättning. Denna effekt avtar när den osteoklastiska aktiviteten minskar. Försiktighet bör emellertid iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med hjärtglykosider eller kalciumantagonister. Doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras med hänsyn till att effekten av dem kan ändras genom förändringar av de cellulära elektrolytkoncentrationerna.

Användning av kalcitonin i kombination med bisfosfonater kan ha en additiv, kalciumsänkande effekt.

4.6 Graviditet och amning

Elcatonin har inte studerats på gravida kvinnor. Elcatonin bör endast användas under graviditet om behandlingen anses absolut nödvändig.

Det är inte känt om substansen utsöndras i bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning under behandlingen (se 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data från hur injicerbart elcatonin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Injicerbart elcatonin kan orsaka övergående yrsel (se 4.8 Biverkningar), vilket kan sätta ned patientens reaktionsförmåga. Patienterna måste därför varnas för att övergående yrsel kan inträffa, och informeras om att de då bör avhålla sig från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som har observerats under behandling med elcatonin är liknande till dem som rapporterats efter administrering av laxkalcitonin.

Frekvenskategorier:

Mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1,000, <1/100); sällsynta (>1/10,000, <1/1,000); mycket sällsynta (<1/10,000), inklusive enstaka fallrapporter.

Gastrointestinala:

Mycket vanliga: Illamående med eller utan åtföljande kräkningar har noterats hos cirka 10 % av de patienter som behandlas med kalcitonin. Denna biverkan är mer märkbar i början av behandlingen och

brukar minska eller helt försvinna vid fortsatt behandling eller dosminskning. Ett antiemetikum kan vid behov sättas in. Besvären uppträder mindre frekvent om injektionen ges på kvällen och efter måltid.

Mindre vanliga: Diarré.

Kardiovaskulära:

Mycket vanliga: Hudrodnader (i ansiktet eller på överkroppen). Dessa är inte allergiska reaktioner, utan de beror på en farmakologisk effekt och kan vanligen iakttas 10-20 minuter efter administreringen.

Hud:

Mindre vanliga: Hudutslag.

Allmänna:

Mindre vanliga: Lokala inflammatoriska reaktioner på administrationsstället för den intravenösa eller intramuskulära injektionen.

Nervsystemet:

Mindre vanliga: Metallsmak i munnen, yrsel.

Urinvägar:

Mindre vanliga: Diures.

Metabolism och ämnesomsättning:

Sällsynta: Hos patienter med hög grad av benremodellering (Pagets sjukdom och unga patienter), kan en tillfällig kalcemiminskning inträffa mellan den fjärde och den sjätte timmen efter administreringen, vanligtvis asymtomatisk.

Övriga reaktioner:

Sällsynta: Neutraliserande antikroppar mot kalcitonin bildas sällan. Utvecklingen av dessa antikroppar är vanligtvis inte relaterad till nedsatt klinisk effekt, trots att de existerar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling med kalcitonin och kan resultera i ett reducerat svar på produkten. Förekomsten av antikroppar tycks inte ha något samband med allergiska reaktioner, som är sällsynta. Nedreglering av kalcitoninreceptorer kan också resultera i ett nedsatt kliniskt svar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling.

Immunologiska reaktioner

Mycket sällsynta: Allvarliga allergiliknande reaktioner såsom bronkospasm, uppsvälld tunga och svalg, samt, i isolerade fall, anafylaxi.

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, rodnader och yrsel är kända för att vara dosberoende när elcatonin administreras parenteralt. Om symptom på överdosering uppträder, bör behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antiparatyroideahormon, ATC-kod: H05B A0 (elcatonin).

De farmakologiska egenskaperna hos syntetiska och rekombinanta peptider har visats vara kvalitativt och kvantitativt likvärdiga.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Kalcitonin är ett kalciotropiskt hormon, som hämmar bennedbrytningen genom direktverkan på osteoklasterna. Genom att hämma aktiviteten hos osteoklasterna via specifika receptorer minskar

kalcitonin bennedbrytningen. I farmakologiska studier har kalcitonin visats ha analgetisk effekt i djurmodeller.

Kalcitonin minskar benomsättningen påtagligt vid ökad grad av bennedbrytning som vid Pagets sjukdom och akut förlust av benmassa på grund av plötslig immobilisering.

Vid benhistomorfometrisk studier på både människa och djur har avsaknad av mineraliseringsdefekt med kalcitonin påvisats.

Minskad bennedbrytning, att döma av minskningen av hydroxiprolin och deoxypyridinolin i urinen, har iakttagits efter kalcitoninbehandling hos både friska frivilliga och patienter med benrelaterade sjukdomar, inkluderande Pagets sjukdom och osteoporos.

Den kalciumsänkande effekten hos kalcitonin beror både på en minskning av utflödet av kalcium från benmassan till ECF och på en hämning av den njurtubulära reabsorptionen av kalcium.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen

Elcatonin absorberas och elimineras snabbt.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom den första behandlingstimmen.

Resultat från djurstudier har visat att elcatonin efter parenteral administrering främst metaboliseras via proteolys i njuren. Metaboliterna saknar elcatonins specifika biologiska aktivitet.

Biotillgängligheten efter intramuskulär injektion hos människa är hög och likvärdig med andra kalcitoniner.

Elcatonin har korta halveringstider för absorption och eliminering om cirka 4 timmar. Hela elcatonin och dess metaboliter utsöndras via njuren (73%) och via levern (7%).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella långtidsstudier av toxicitet, reproduktion och mutagenicitet har utförts på laboratoriedjur. Elcatonin saknar embryotoxisk, teratogen och mutagen potential.

Elcatonin passerar inte placentabariären.

Hos digivande djur som fått kalcitonin har en hämning av mjölkproduktionen iakttagits. Kalcitonin utsöndras i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

6.2 Blandbarhet

6.3 Hållbarhet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

{Namn och adress}

- 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

- 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

- 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

INTRNASALT LAXKALCITONIN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{Läkemedlets fantasinamn <styrka> <läkemedelsform>}

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Företagsspecifikt.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Nässpray, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av fastställd postmenopausal osteoporos för att minska risken för vertebrala frakturer. Ingen minskning av antalet höftfrakturer har visats.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos av intranasalt kalcitonin för behandling av fastställd postmenopausal osteoporos är 200 IE dagligen. Det rekommenderas att intranasalt kalcitonin kombineras med ett adekvat intag av kalcium och vitamin D. Behandlingen skall ges på långtidsbasis (se avsnitt 5.1, Farmakodynamiska egenskaper).

Användning på äldre och vid nedsatt leverfunktion och njursvikt

Omfattande erfarenheter av användning av intranasalt kalcitonin på äldre har inte visat någon reducerad tolerabilitet eller krav på förändrad dosering. Detsamma gäller patienter med förändrad njur- eller leverfunktion.

Användning på barn

Eftersom intranasalt kalcitonin är indicerat för postmenopausala kvinnor, är användning på barn inte lämpligt.

Observera

Kompleta användningsinstruktioner för patienten ges i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot kalcitonin (se avsnitt 4.8, Biverkningar) eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1, Förteckning över hjälpämnen).

Kalcitonin är också kontraindicerat hos patienter med hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Nasal undersökning skall genomföras innan behandlingen startar och vid nasala problem skall behandling inte påbörjas. Om svår sårbildning uppträder i nässlemhinnan (t.ex. penetration under slemhinnan eller vid svår blödning), skall intranasalt kalcitonin sättas ut. Vid mild sårbildning skall medicineringsen avbrytas temporärt tills såret är läkt.

Eftersom kalcitonin är en peptid, finns det risk för systemiska, allergiska reaktioner. Allergiliknande reaktioner, inkluderande isolerade fall av anafylaktisk chock, har rapporterats hos patienter som fått intranasalt kalcitonin. Hudtester bör göras på patienter med misstänkt överkänslighet mot kalcitonin innan behandlingen startas.

Hjälpämnet bensalkonklorid är retande och kan orsaka irritation of näslemhinnan (företagsspecifikt).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga läkemedelsinteraktioner med intranasalt laxkalcitonin har rapporterats.

4.6 Graviditet och amning

Eftersom intranasalt kalcitonin är indicerat för postmenopausala kvinnor har inga studier genomförts på gravida eller ammande kvinnor. Därför skall intranasalt kalcitonin inte ges till sådana patienter. Emellertid, djurstudier har inte påvisat någon embryotoxisk och teratogenisk potential. Det syns som om laxkalcitonin inte passerar placentarriären hos djur.

Det är inte känt om laxkalcitonin utsöndras i bröstmjolk. Hos djur har laxkalcitonin visat sig minska mjölkavsöndringen och utsöndras i mjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data från hur intranasalt kalcitonin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Intranasalt kalcitonin kan orsaka övergående yrsel (se avsnitt 4.8 Biverkningar), vilket kan sätta ned patientens reaktionsförmåga. Patienterna måste därför varnas för att övergående yrsel kan inträffa, och informeras om att de då bör avhålla sig från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenskategorier:

Mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1,000, <1/100); sällsynta (>1/10,000, <1/1,000); mycket sällsynta (<1/10,000), inklusive enstaka fallrapporter.

Gastrointestinala:

Vanliga: Illamående, diarré, buksmärter.

Mindre vanliga: Kräkningar.

Kardiovaskulära:

Vanliga: Hudrodnader.

Mindre vanliga: Hypertoni.

Luftvägar:

Mycket vanliga: Rinit (inkluderande nästorrhet, nasalt ödem, nästäppa, nysningar, allergisk rinit), ospecificerade nasala symptom (t.ex. irritation i näsvägarna, papulösa utslag, parosmi, erytem, abrasion).

Vanliga: Ulcerös rinit, sinuit, näsblod, faryngit.

Mindre vanliga: Hosta.

Dessa symptom är vanligen milda (i cirka 80 % av de rapporterade fallen) och kräver utsättande av behandlingen i mindre än 5 % av fallen.

Nervsystemet:

Vanliga: Yrsel, huvudvärk, smakförändringar.

Ögon:

Mindre vanliga: Synförändringar.

Hud:

Mindre vanliga: Ödem (i ansiktet, på extremiteterna och generaliserade).

Muskulo-skeletala:

Vanliga: Muskelsmärter.

Mindre vanliga: Artralgi.

Immunologiska reaktioner

Mindre vanliga: Influensaliknande symptom, överkänslighetsreaktioner såsom generaliserade hudreaktioner, rodnader, ödem (i ansiktet, på extremiteterna och generaliserade) hypertoni, artralgi och klåda

Mycket sällsynta: Allergiska och anafylaxiliknande reaktioner såsom takykardi, hypotoni, cirkulatorisk kollaps och anafylaktisk chock.

Övriga reaktioner:

Sällsynta: Neutraliserande antikroppar mot kalcitonin bildas sällan. Utvecklingen av dessa antikroppar är vanligtvis inte relaterad till nedsatt klinisk effekt, trots att de existerar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling med kalcitonin och kan resultera i ett reducerat svar på produkten. Förekomsten av antikroppar tycks inte ha något samband med allergiska reaktioner, som är sällsynta. Nedreglering av kalcitoninreceptorer kan också resultera i ett nedsatt kliniskt svar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling.

Allmänna:

Vanliga: Trötthet.

Mindre vanliga: **Influensaliknande symptom**

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, rodnader och yrsel är kända för att vara dosberoende när kalcitonin administreras parenteralt. Engångsdoser (upp till 10 000 IE) av laxkalcitonin har administrerats parenteralt utan andra biverkningar än illamående och kräkningar samt förvärrande av de farmakologiska effekterna. Sådana symptom kan därför också förväntas uppträda vid en överdos av intranasalt kalcitonin. Intranasalt kalcitonin har emellertid administrerats till uppemot 1600 IE som en engångsdos och uppemot 800 IE per dag i tre dagar utan att orsaka någon svår biverkning. Om symptom på överdosering uppträder, bör behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antiparatyroideahormon, ATC-kod: H05B A01 (kalcitonin, lax).

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Kalcitonin är ett kalciotropiskt hormon, som hämmar bennedbrytningen genom direktverkan på osteoklasterna. Genom att hämma aktiviteten hos osteoklasterna via specifika receptorer minskar laxkalcitonin bennedbrytningen.

Kalcitonin minskar benomsättningen påtagligt vid ökad grad av bennedbrytning som vid osteoporos.

Vid benhistomorfometriska studier på både människa och djur har avsaknad av mineraliseringsdefekt med kalcitonin påvisats.

I farmakologiska studier har kalcitonin visats ha analgetisk effekt i djurmodeller.

Intranasalt kalcitonin ger ett kliniskt relevant biologiskt svar på människa, vilket visats genom en ökning i urinutsöndringen av kalcium, fosfor och natrium (genom att reducera det tubulära

återupptaget) och en minskning i urinutsöndringen av hydroxiprolin. Långtidsbehandling med intranasalt kalcitonin hämmar signifikant de biokemiska benomsättningsmarkörerna, såsom serum-C-telopeptider (sCTX) och serumalkalinofosfat.

Intranasalt kalcitonin resulterar i en statistiskt signifikant ökning om 1-2 % av benmineraltätheten (BMD) i ländryggraden, vilket framträder från år 1 och varar i upp till 5 år. BMD i höften bibehålls.

I en studie över 5 år på postmenopausal kvinnor (PROOF-studien), resulterade en behandling med 200 IE intranasalt laxkalcitonin i en minskning med 33 % av den relativa risken att utveckla vertebrala frakturer. Den relativa risken att utveckla vertebrala frakturer, jämfört med placebo (behandling med enbart vitamin D och kalcium) hos alla patienter som behandlats med dagliga doser om 200 IE var 0,67 (95 % CI: 0,47-0,97). Den absoluta risken att utveckla vertebrala frakturer över 5 år minskades från 25,9% i placebogrupper till 17,8% i gruppen som behandlats med 200 IU. Ingen minskning av antalet höftfrakturer har visats.

Rekommenderad dos av intranasalt kalcitonin för behandling av fastställd postmenopausal osteoporos är 200 IE dagligen. Högre doser var inte mer effektivt.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

De farmakokinetiska parametrarna av intranasalt administrerat laxkalcitonin är svåra att kvantifiera på grund av den inadekvata känsligheten och osäkerheten hos de tillgängliga immunanalysmetoder som använts i hittills genomförda studier. Biotillgängligheten hos en 200 IE-dos, jämfört med parenteral administrering, är mellan 2 och 15 %. Intranasalt kalcitonin absorberas snabbt genom näslemhinnan, och maximal plasmakoncentration uppnås inom den första administreringstimmen. Elimineringens halveringstid har beräknats till mellan 16 och 43 minuter, och inga tecken på ackumulering har iakttagits efter multipla doser. Högre doser än den rekommenderade dosen resulterar i högre blodnivåer (som framgår av ökningen av AUC) men den relativa biotillgängligheten ökar inte. Som också är fallet med andra polypeptidhormoner, är det inte mycket lönt att monitorera plasmanivåerna av laxkalcitonin, eftersom dessa inte är direkt förutsägbara av det terapeutiska svaret. Således skall kalcitoninaktiviteten bestämmas genom användning av kliniska effektparametrar.

Plasmaproteinbindningen är 30-40 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella långtidsstudier av toxicitet, reproduktion, mutagenicitet och karcinogenicitet har utförts på laboratoriedjur. Dessutom har nasaltoleransen undersökts på hund och apa.

Laxkalcitonin saknar embryotoxisk, teratogen och mutagen potential. Daglig intranasal administrering i 26 veckor av höga doser av ett kalcitonin innehållande 0,01 % bensalkonklorid tolererades väl av apor.

En ökad frekvens av godartade hypofystumörer har rapporterats hos råttor som fått syntetiskt laxkalcitonin i 1 år. Detta betraktas som en artspecifik effekt som saknar klinisk relevans.

Laxkalcitonin passerar inte placentabarriären.

Hos digivande djur som fått kalcitonin har en hämning av mjölkproduktionen iakttagits. Kalcitonin utsondras i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

6.2 Blandbarhet

6.3 Hållbarhet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

{Namn och adress}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

INTRANASALT ELCATONIN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{Läkemedlets fantasinamn <styrka> <läkemedelsform>}

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Elcatonin är en analog till eel calcitonin.

Företagsspecifikt.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av fastställd postmenopausal osteoporos för att minska risken för vertebrala frakturer. Ingen minskning av antalet höftfrakturer har visats.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos av intranasalt calcitonin för behandling av fastställd postmenopausal osteoporos är 80 IE dagligen. Det rekommenderas att intranasalt calcitonin kombineras med ett adekvat intag av kalcium och vitamin D. Behandlingen skall ges på långtidsbasis (se avsnitt 5.1, Farmakodynamiska egenskaper).

Användning på äldre och vid nedsatt leverfunktion och njursvikt

Erfarenheter av användning av intranasalt calcitonin på äldre har inte visat någon reducerad tolerabilitet eller krav på förändrad dosering. Detsamma gäller patienter med förändrad njur- eller leverfunktion.

Användning på barn

Eftersom intranasalt calcitonin är indicerat för postmenopausala kvinnor, är användning på barn inte lämpligt.

Observera

Kompleta användningsinstruktioner för patienten ges i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot calcitonin (se avsnitt 4.8, Biverkningar) eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1, Förteckning över hjälpämnen).

Calcitonin är också kontraindicerat hos patienter med hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Nasal undersökning skall genomföras innan behandlingen startar och vid nasala problem skall behandling inte påbörjas. Om svår sårbildning uppträder i nässlemhinnan (t.ex. penetration under slemhinnan eller vid svår blödning), skall intranasalt calcitonin sättas ut. Vid mild sårbildning skall medicineringsen avbrytas temporärt tills såret är läkt.

Eftersom kalcitonin är en peptid, finns det risk för systemiska, allergiska reaktioner. Allergiliknande reaktioner, inkluderande isolerade fall av anafylaktisk chock, har rapporterats hos patienter som fått intranasalt kalcitonin. Hudtester bör göras på patienter med misstänkt överkänslighet mot kalcitonin innan behandlingen startas

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga läkemedelsinteraktioner med intranasalt elcatonin har rapporterats.

4.6 Graviditet och amning

Eftersom intranasalt kalcitonin är indicerat för postmenopausala kvinnor har inga studier genomförts på gravida eller ammande kvinnor. Därför skall intranasalt kalcitonin inte ges till sådana patienter. Emellertid, djurstudier har dock inte påvisat någon embryotoxisk och teratogenisk potential. Det syns som om elcatonin inte passerar placentabarriären hos djur.

Det är inte känt om elcatonin utsöndras i bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning under behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data från hur intranasalt kalcitonin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Intranasalt kalcitonin kan orsaka övergående yrsel (se avsnitt 4.8 Biverkningar), vilket kan sätta ned patientens reaktionsförmåga. Patienterna måste därför varnas för att övergående yrsel kan inträffa, och informeras om att de då bör avhålla sig från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som har observerats under behandling med elcatonin är liknande till dem som rapporterats efter administrering av laxkalcitonin.

Frekvenskategorier:

Mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1,000, <1/100); sällsynta (>1/10,000, <1/1,000); mycket sällsynta (<1/10,000), inklusive enstaka fallrapporter.

Gastrointestinala:

Vanliga: Illamående, diarré, buksmärtor.

Mindre vanliga: Kräkningar.

Kardiovaskulära:

Vanliga: Hudrodnader.

Mindre vanliga: Hypertoni.

Luftvägar:

Mycket vanliga: Rinit (inkluderande nästorrhet, nasalt ödem, nästäppa, nysningar, allergisk rinit), ospecificerade nasala symptom (t.ex. irritation i näsvägarna, papulösa utslag, parosmi, erytem, abrasion).

Vanliga: Ulcerös rinit, sinuit, näsblod, faryngit.

Mindre vanliga: Hosta.

Dessa symptom är vanligen milda (i cirka 80 % av de rapporterade fallen) och kräver utsättande av behandlingen i mindre än 5 % av fallen.

Nervsystemet:

Vanliga: Yrsel, huvudvärk, smakförändringar.

Ögon:

Mindre vanliga: Synförändringar.

Hud:

Mindre vanliga: Ödem (i ansiktet, på extremiteterna och generaliserade).

Muskulo-skeletala:

Vanliga: Muskelsmärter.

Mindre vanliga: Artralgi.

Immunologiska reaktioner

Mindre vanliga: Influensaliknande symptom, överkänslighetsreaktioner såsom generaliserade hudreaktioner, rodnader, ödem (i ansiktet, på extremiteterna och generaliserade) hypertoni, artralgi och klåda

Mycket sällsynta: Allergiska och anafylaxiliknande reaktioner såsom takykardi, hypotoni, cirkulatorisk kollaps och anafylaktisk chock.

Övriga reaktioner:

Sällsynta: Neutraliserande antikroppar mot kalcitonin bildas sällan. Utvecklingen av dessa antikroppar är vanligtvis inte relaterad till nedsatt klinisk effekt, trots att de existerar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling med kalcitonin och kan resultera i ett reducerat svar på produkten. Förekomsten av antikroppar tycks inte ha något samband med allergiska reaktioner, som är sällsynta. Nedreglering av kalcitoninreceptorer kan också resultera i ett nedsatt kliniskt svar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling.

Allmänna:

Vanliga: Trötthet.

Mindre vanliga: **Influensaliknande symptom**

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, rodnader och yrsel är kända för att vara dosberoende när kalcitonin administreras parenteralt. Emellertid, inget fall av överdosering har rapporterats. Om symptom på överdosering uppträder, bör behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antiparatyroideahormon, ATC-kod: H05B A04 (elcatonin).

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Kalcitonin är ett calciotropiskt hormon, som hämmar bennedbrytningen genom direktverkan på osteoklasterna. Genom att hämma aktiviteten hos osteoklasterna via specifika receptorer minskar elcatonin bennedbrytningen.

Kalcitonin minskar benomsättningen påtagligt vid ökad grad av bennedbrytning som vid osteoporos.

Vid benhistomorfometriska studier på både människa och djur har avsaknad av mineraliseringsdefekt med kalcitonin påvisats.

I farmakologiska studier har kalcitonin visats ha analgetisk effekt i djurmodeller.

Intranasalt kalcitonin ger ett kliniskt relevant biologiskt svar på människa, vilket visats genom en ökning i urinutsöndringen av kalcium, fosfor och natrium (genom att reducera det tubulära återupptaget) och en minskning i urinutsöndringen av hydroxiprolin. Långtidsbehandling med intranasalt kalcitonin hämmar signifikant de biokemiska benomsättningsmarkörerna, såsom serum-C-telopeptider (sCTX) och serumalkalinofosfat.

Intranasalt kalcitonin resulterar i en statistiskt signifikant ökning om 1-2 % av benmineraltätheten (BMD) i ländryggraden, vilket framträder från år 1 och varar i upp till 5 år. BMD i höften bibehålls.

I en studie över 5 år på postmenopausala kvinnor (PROOF-studien), resulterade en behandling med 200 IE intranasalt laxkalcitonin i en minskning med 33 % av den relativa risken att utveckla vertebrala frakturer. Den relativa risken att utveckla vertebrala frakturer, jämfört med placebo (behandling med enbart vitamin D och kalcium) hos alla patienter som behandlats med dagliga doser om 200 IE var 0,67 (95 % CI: 0,47-0,97). Den absoluta risken att utveckla vertebrala frakturer över 5 år minskades från 25,9% i placebogruppen till 17,8% i gruppen som behandlats med 200 IU. Ingen minskning av antalet höftfrakturer har visats.

Rekommenderad dos av elcatonin för behandling av fastställd postmenopausal osteoporos är 80 IE dagligen. Högre doser var inte mer effektivt.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

De farmakokinetiska parametrarna av intranasalt administrerat elcatonin är svåra att kvantifiera på grund av den inadekvata känsligheten och osäkerheten hos de tillgängliga immunanalytiska metoderna som använts i hittills genomförda studier. Biotillgängligheten hos en 40 IE-dos, jämfört med parenteral administrering, är mellan 45 och 53%. Intranasalt kalcitonin absorberas snabbt genom nässlemhinnan, och maximal plasmakoncentration uppnås inom den första administreringstimmen. Högre doser än den rekommenderade dosen resulterar i högre blodnivåer (som framgår av ökningen av AUC) men den relativa biotillgängligheten ökar inte. Som också är fallet med andra polypeptidhormoner, är det inte mycket lönt att monitorera plasmanivåerna av elcatonin, eftersom dessa inte är direkt förutsägbara av det terapeutiska svaret. Således skall kalcitoninaktiviteten bestämmas genom användning av kliniska effektparametrar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella långtidsstudier av toxicitet, reproduktion och mutagenicitet har utförts på laboratoriedjur. Dessutom har nasaltoleransen undersökts på hund och råttor.

Elcatonin saknar embryotoxisk, teratogen och mutagen potential. Daglig intranasal administrering i 12 veckor av höga doser av elcatonin innehållande 2% ammonium glycyrrhizinate tolererades väl av råttor och hundar.

Elcatonin passerar inte placentabariären.

Hos digivande djur som fått kalcitonin har en hämning av mjölkproduktionen iakttagits. Kalcitonin utsöndras i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

6.2 Blandbarhet

6.3 Hållbarhet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering < samt destruktion >

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

{Namn och adress}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN