

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calcitonine-EssPharma 100 IE/ml, oplossing voor injectie en infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke milliliter oplossing bevat 100 Internationale Eenheden (IE) calcitonine als calcitonine (zalm, synthetisch), waarvan één IE overeenkomt met 0,167 microgram van het werkzaam bestanddeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie (injectie / infusie).

Een heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calcitonine is geïndiceerd voor:

- Preventie van acuut botverlies als gevolg van plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen.
- Behandeling van de ziekte van Paget, alleen bij patiënten die niet reageren op alternatieve behandelingen of voor wie dergelijke behandelingen niet geschikt zijn, bijvoorbeeld bij mensen met ernstige nierinsufficiëntie.
- Behandeling van hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Calcitonine (zalm) kan toegediend worden voor het slapengaan om de kans op misselijkheid of braken te verminderen. Misselijkheid en braken kunnen voornamelijk voorkomen in het begin van de behandeling.

Vanwege het bewijs van een verhoogd risico op kanker bij langdurig gebruik van calcitonine (zie rubriek 4.4) dient de behandelingsduur bij alle indicaties zo kort mogelijk te zijn en dient de minimaal effectieve dosis te worden gebruikt.

Preventie van acuut botverlies als gevolg van plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen

De aanbevolen dosis is 100 IE per dag of tweemaal daags 50 IE, subcutaan of intramusculair toegediend. De dosis kan bij aanvang van de remobilisatie verlaagd worden tot 50 IE per dag. De aanbevolen behandelingsduur is 2 weken en dient in geen geval meer dan 4 weken te bedragen vanwege de associatie tussen het verhoogde risico op maligniteiten en langdurig calcitoninegebruik.

De ziekte van Paget

De aanbevolen dosis is 100 IE per dag, subcutaan of intramusculair toegediend. Echter, met een minimum doseringsschema van 50 IE driemaal per week werd klinische en biochemische verbetering bereikt. De dosis moet worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt. De behandeling dient te worden gestopt zodra de patiënt reageert en de klachten verdwenen zijn. De behandeling dient normaliter niet langer dan drie maanden te duren, omdat er bewijs bestaat voor een verhoogd risico op

kanker bij langdurig gebruik van calcitonine. Bij uitzonderlijke omstandigheden, bijv. bij patiënten met een dreigende pathologische fractuur, kan de behandelingsduur worden verlengd tot een aanbevolen maximum van 6 maanden.

Bij deze patiënten kan periodieke herbehandeling worden overwogen, waarbij rekening dient te worden gehouden met de potentiële voordelen en het bewijs van een verhoogd risico op kanker bij langdurig gebruik van calcitonine (zie rubriek 4.4).

Het effect van calcitonine kan worden gecontroleerd door het meten van geschikte markers van bot 'remodelling', zoals serum alkalische fosfatase of urine hydroxyproline of deoxypyridinoline. 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 IE elke 6 tot 8 uur via subcutane of intramusculaire injectie. Daarnaast zou calcitonine (zalm) toegediend kunnen worden door intraveneuze injectie na voorafgaande rehydratie.

Indien de reactie op de dosering na één of twee dagen niet voldoende is, kan de dosis verhoogd worden tot maximum 400 IE elke 6 tot 8 uur. In ernstige gevallen of noodsituaties kan gedurende een periode van ten minste 6 uur een intraveneus infuus met 10 IE/kg lichaamsgewicht in 500 ml 0,9% w/v natriumchloride toegediend worden.

Daar calcitonine (zalm) een peptide is, kan er absorptie aan het plastic van de infusieset plaatsvinden. Hierdoor is het mogelijk dat de totale toegediende dosis aan de patiënt wordt verminderd. Frequentie controle van de klinische respons en laboratoriumwaarde, inclusief de bepaling van serumcalcium wordt aanbevolen, met name in de beginfase van de behandeling. Het doseren van Calcitonine-EssPharma dient aan de individuele behoefte van de patiënt te worden aangepast.

Ouderen

Ervaring met het gebruik van calcitonine bij ouderen gaf geen aanwijzingen voor verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Ervaring met het gebruik van calcitonine bij patiënten met een gewijzigde leverfunctie gaf geen aanwijzingen voor verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De metabole klaring is veel lager bij patiënten met nierfalen in het eindstadium dan bij gezonde personen. Het klinisch belang van deze bevinding is niet bekend (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is onvoldoende bewijs om het gebruik van calcitonine (zalm) bij aandoeningen geassocieerd met pediatrische osteoporose te ondersteunen. Het gebruik van calcitonine (zalm) wordt daarom niet aanbevolen bij kinderen van 0 tot 18 jaar.

Wijze van toediening

Intraveneus, subcutaan of intramusculair gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Calcitonine is ook gecontra-indiceerd 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 rubriek 4.8). Bij patiënten met een vermoedelijke gevoeligheid voor calcitonine dienen huidtesten uitgevoerd te worden alvorens de behandeling met calcitonine te starten.

Analyses van gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd bij patiënten met osteoartritis en osteoporose hebben aangetoond dat calcitonine wordt geassocieerd met een statistisch significante toename van het risico op kanker in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. Deze studies toonden een toename van het absolute risico van het optreden van kanker aan bij patiënten die werden behandeld met calcitonine in vergelijking met placebo, variërend van 0,7% en 2,4% bij langdurige behandeling. Hoewel gebaseerd op kleine aantallen, was de sterfte aan kanker ook hoger bij patiënten behandeld met calcitonine in deze studies, wat kan wijzen op een behandelingsafhankelijk verhoogd risico op tumorbevordering. De patiënten in deze studies werden behandeld met orale of intranasale formuleringen maar het is waarschijnlijk dat een verhoogd risico ook geldt wanneer calcitonine subcutaan, intramusculair of intraveneus wordt toegediend, in het bijzonder bij langdurig gebruik, aangezien systemische blootstelling aan calcitonine bij deze patiënten naar verwachting hoger zal zijn dan voor andere formuleringen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij'.

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 de 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 behandeld worden met hartglycosiden of calciumkanaal blokkerende agentia. Het kan nodig zijn de dosering 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.

Gelijktijdig gebruik van calcitonine en lithium kan leiden tot een daling van de lithium plasmaspiegels. Het kan nodig zijn om de dosis lithium aan te passen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke invloed die calcitonine heeft op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Calcitonine-EssPharma op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Calcitonine-EssPharma kan vermoeidheid, duizeligheid en visusstoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.8), wat het reactievermogen van de patiënt kan verstoren. Patiënten moeten daarom gewaarschuwd worden dat deze effecten kunnen optreden; in zo'n geval dienen zij geen voertuigen te besturen noch machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn misselijkheid, braken en blozen. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en komen vaker voor na intraveneus dan na intramusculair of subcutaan toediening.

Bijwerkingen uit meerdere bronnen, waaronder klinische studies en postmarketingervaring, zijn weergegeven volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst. De bijwerkingen zijn weergegeven naar frequentiecategorie, gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Vaak: Maligniteit (bij langdurige behandeling).

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoeligheid.

Zeer zelden: Ernstige allergie-achtige reacties zoals bronchospasmen, zwelling van de tong en keel, anafylactische reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: Voorbijgaande vermindering van calciëmie.³

Niet bekend: Hypocalciëmie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie.

Niet bekend: Tremor.

Oogaandoeningen

Soms: Visusverslechtering.

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Flushing (gezicht of bovenlichaam).⁴

Soms: Hypertensie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid met of zonder braken.²

Vaak: Diarree, buikpijn.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Gegeneraliseerde rash, pruritus.

Niet bekend: Urticaria.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Skeletspierpijn, waaronder artralgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Polyurie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid.

Soms: Griepachtige verschijnselen, oedeem (gezichts-, perifeer en gegeneraliseerd), reactie op de injectieplaats.

Onderzoeken

Zelden: Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen calcitonine.¹

De frequenties van de hierboven vermelde bijwerkingen zijn gedeeltelijk gebaseerd op klinische studies met calcitonine neusspray.

¹ 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 lange termijn behandeling met 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 calcitoninereceptor kan ook resulteren in een verminderde klinische respons bij een klein percentage patiënten na lange termijn behandeling.

² Misselijkheid 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 voortzetting van de toediening of bij dosisreductie. Een anti-emetikum kan toegediend worden, indien nodig. Misselijkheid/braken zijn minder frequent wanneer de injectie 's avonds wordt gegeven en na de maaltijden.

³ Bij patiënten met hoge bot 'remodeling' (ziekte van Paget en jonge patiënten) kan een voorbijgaande vermindering van calciëmie optreden tussen het 4de en 6de uur na toediening, die gewoonlijk asymptomatisch verloopt.

⁴ Flushing (aangezicht of bovenlichaam) is geen allergische reactie maar is te wijten aan een farmacologisch effect en wordt gewoonlijk 10 tot 20 minuten na toediening waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het is bekend dat misselijkheid, braken, flushing en duizeligheid dosisafhankelijk zijn wanneer calcitonine parenteraal wordt toegediend. Eenmalige doses (tot 10.000 IE) calcitonine (zalm) werden parenteraal toegediend zonder andere bijwerkingen dan misselijkheid en braken en exacerbatie van farmacologische effecten.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Het is aangetoond dat de farmacologische eigenschappen van de synthetische en de recombinant peptides kwalitatief en kwantitatief equivalent zijn.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiparathyroïd hormoon, ATC-code: H05B A01 (calcitonine, zalm, synthetisch).

Werkingsmechanisme

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 (zalm) de botresorptie. In farmacologische studies werd in diermodellen aangetoond dat calcitonine een analgetische activiteit heeft.

Farmacodynamische effecten

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 plotseling optredende 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 calcium-verlagend 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 eigenschappen

Absorptie

Calcitonine (zalm) wordt snel geabsorbeerd. Calcitonine heeft een korte absorptie halfwaardetijd van 10-15 minuten.

Piek plasmaconcentraties worden bereikt binnen het eerste uur na toediening. Na subcutane toediening worden maximale plasmaspiegels bereikt na circa 23 minuten.

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

Distributie

De plasma-eiwitbinding is 30 tot 40%.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Calcitonine (zalm) wordt snel geëlimineerd. De eliminatiehalfwaardetijd is circa 1 uur na intramusculaire toediening en 1 tot 1,5 uur na subcutane toediening. Calcitonine (zalm) wordt hoofdzakelijk en bijna volledig afgebroken in de nieren, waarbij farmacologische 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 klinische belang van deze bevinding niet bekend.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er is een verband tussen de subcutane dosis van calcitonine en piek plasmaconcentraties. Na parenterale toediening van 100 IE 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 misselijkheid en braken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele lange termijn toxiciteits-, reproductie-, mutageniciteits- en carcinogeniciteitsstudies werden uitgevoerd bij laboratoriumdieren. Calcitonine (zalm) bezit geen embryotoxische, teratogeen en mutageen potentieel.

Een verhoogde incidentie van hypofyse-adenomen werd gerapporteerd bij ratten die gedurende 1 jaar synthetisch calcitonine (zalm) toegediend kregen. Dit wordt beschouwd als een species-specifiek effect en zonder klinische betekenis. Het is niet bekend of calcitonine (zalm) de placentabarrière passeert.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ijsazijn
Natriumacetaat trihydraat
Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Glazen of hard plastic i.v. containers dienen niet gebruikt te worden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Uit microbiologisch oogpunt dient dit geneesmiddel onmiddellijk gebruikt te worden; voor toediening per injectie, nadat de oplossing op kamertemperatuur is gebracht en voor toediening per infusie onmiddellijk na verdunning met 0,9% NaCl oplossing in zacht PVC infuuszakken.

Voor aanvullende instructies, zie rubriek 6.3 en 6.6.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I, helder glazen ampul met 1 ml oplossing.

Calcitonine-EssPharma 100 IE/ml ampullen worden geleverd in verpakkingen van 5, 10, 50 en 100 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Calcitonine-EssPharma 100 IE/ml ampullen dienen visueel gecontroleerd te worden. Als de oplossing niet helder en kleurloos is of deeltjes bevat, of als de ampul beschadigd is, dient het product niet gebruikt te worden.

De oplossing voor infusie dient direct voor gebruik bereid te worden in zachte PVC infuuszakken. Glazen of hard plastic i.v. containers dienen niet gebruikt te worden.

De ampullen zijn slechts voor eenmalig gebruik. Eventueel overgebleven inhoud dient te worden vernietigd.

Laat vóór intramusculaire of subcutane toediening de oplossing eerst op kamertemperatuur komen.

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

Essential Pharma (M) Limited
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het Register van Geneesmiddelen ingeschreven onder:
Calcitonine-EssPharma 100 IE/ml oplossing voor injectie / infusie RVG 08201

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 1977
Datum van laatste hernieuwing: 7 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2 en 4.4: 18 augustus 2022.