

## CALCITONINE-SANDOZ<sup>®</sup>

100 IE/ml, oplossing voor injectie en infusie

(calcitonine, zalm synthetisch)

### **Samenvatting van de Productkenmerken**

Uitgiftedatum: 03 december 2009  
Aantal pagina's: 8  
CDS: 2006-PSB/GLC-0009-s

## 1. Naam van het geneesmiddel

Calcitonine-Sandoz 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.

Calcitonine-Sandoz 100 IE/ml is in wezen 'natriumvrij' (zie rubriek 4.4).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor injectie en infusie.

Calcitonine-Sandoz 100 IE/ml is een heldere, kleurloze, waterige oplossing.

## 4. Klinische gegevens

### 4.1. Therapeutische indicaties

Calcitonine-Sandoz 100 IE/ml is geïndiceerd voor:

- 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

Calcitonine (zalm, synthetisch) 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.

#### *Preventie van acuut botverlies*

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

#### *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 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 gecontroleerd worden door het meten van geschikte markers van de bot 'remodeling', zoals serum alkaline fosfatase of urinair hydroxyproline of deoxyrydinoline. 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, synthetisch) toegediend kunnen worden door intraveneuze injectie na voorafgaande rehydratatie.

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, synthetisch) 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-Sandoz 100 IE/ml dient aan de individuele behoefte van de patiënt te worden aangepast.

#### ***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 rubriek 5.2).

#### ***Gebruik bij kinderen***

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

### **4.3. Contra-indicaties**

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

Calcitonine-Sandoz 100 IE/ml mag niet toegediend worden bij patiënten met hypocalciëmie.

### **4.4. Speciale 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.

Calcitonine-Sandoz 100 IE/ml bevat minder dan 23 mg natrium per milliliter en kan worden beschouwd als 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. Zwangerschap en borstvoeding**

Calcitonine-Sandoz 100 IE/ml is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Calcitonine-Sandoz 100 IE/ml mag tijdens de zwangerschap uitsluitend gebruikt worden 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 calcitonine (zalm, synthetisch) de lactatie vermindert en wordt uitgescheiden in de melk (zie rubriek 5.3). Het geven van borstvoeding tijdens de behandeling wordt daarom afgeraden.

#### **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-Sandoz 100 IE/ml op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen. Calcitonine-Sandoz 100 IE/ml 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 i.v. dan na i.m. of s.c. toediening.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, gebruikmakend van de volgende categorieën: 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 ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens).

##### **Onderzoeken**

*Zelden:* Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen calcitonine.<sup>1</sup>

##### **Zenuwstelselaandoeningen**

*Vaak:* Duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie.

##### **Oogaandoeningen**

*Soms:* Visusstoornissen.

##### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Zeer vaak:* Misselijkheid met of zonder braken.<sup>2</sup>

*Vaak:* Diarree, buikpijn.

##### **Nier- en urinewegaandoeningen**

*Soms:* Polyurie.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Soms:* Gegeneraliseerde rash, pruritus.

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

*Vaak:* Skeletspierpijn, waaronder artralgie.

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

*Zelden:* Voorbijgaande vermindering van calciëmie.<sup>3</sup>

### **Bloedvataandoeningen**

*Zeer vaak:* Flushing (aangezicht of bovenlichaam).<sup>4</sup>

*Soms:* Hypertensie.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Vaak:* Vermoeidheid.

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

### **Immuunsysteemaandoeningen**

*Zelden:* Overgevoeligheid.

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

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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-emeticum kan toegediend worden, indien nodig. Misselijkheid/braken zijn minder frequent wanneer de injectie 's avonds wordt gegeven en na de maaltijden.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

## 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, synthetisch) 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).

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, synthetisch) 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 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 deoxyypyridinoline, 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

*Algemene eigenschappen van het actieve bestanddeel*

Calcitonine (zalm, synthetisch) wordt snel geabsorbeerd en geëlimineerd.

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

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.

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

Calcitonine heeft een korte absorptie halfwaardetijd van 10-15 minuten. De eliminatiehalfwaardetijd is circa 1 uur na intramusculaire toediening en 1 tot 1,5 uur na subcutane toediening. Calcitonine (zalm, synthetisch) 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.

De plasma-eiwitbinding 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 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, synthetisch) bezit geen embryotoxische, teratogeen en mutageen potentieel.

Een verhoogde incidentie van hypofyse-adenomen werd gerapporteerd bij ratten die gedurende 1 jaar synthetisch calcitonine (zalm, synthetisch) toegediend kregen. Dit wordt beschouwd als een species-specifiek effect en zonder klinische betekenis. Calcitonine (zalm, synthetisch) gaat niet door de placentabarière.

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**

Azijnzuur  
Natriumacetaatrihydraat  
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 product 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-Sandoz 100 IE/ml ampullen worden geleverd in verpakkingen van 5, 10, 50 en 100 ampullen. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel zijn.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Calcitonine-Sandoz 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**

Novartis Pharma BV  
Postbus 241  
6800 LZ Arnhem  
Nederland

## **8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**

In het Register van Geneesmiddelen ingeschreven onder:

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

RVG 08201

## **9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning**

Datum van eerste goedkeuring: 4 januari 1977

Datum van vernieuwing van de vergunning: 7 mei 2007

## **10. Datum van herziening van de tekst**

Laatste volledige herziening: 26 januari 2009

Laatste gedeeltelijke herziening: 10 mei 2010 betreft rubriek 4.2.