

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Calcitonin 50 I.E.-Rotexmedica
Calcitonin 100 I.E.-Rotexmedica
Injektionslösung
Zur Anwendung bei Erwachsenen

Wirkstoff: Calcitonin vom Lachs, synthetisch

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Calcitonin 50 I.E.-Rotexmedica:
1 Ampulle zu 1 ml enthält 50 I.E. Calcitonin vom Lachs

Calcitonin 100 I.E.-Rotexmedica:
1 Ampulle zu 1 ml enthält 100 I.E. Calcitonin vom Lachs

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- „Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem festgestellten osteoporotischen Fraktur.
- Für die Behandlung des Morbus Paget nur bei Patienten, die auf Behandlungsalternativen nicht ansprechen oder für die solche Behandlungsmöglichkeiten nicht geeignet sind, zum Beispiel Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.
- Behandlung von Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen.“

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Um die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen herabzusetzen, die vor allem zu Beginn der Behandlung auftreten können, können CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA vor dem Schlafengehen angewendet werden.

„Aufgrund der Nachweise für ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei der Langzeitanwendung von Calcitonin (siehe Abschnitt 4.4) sollte die Behandlungsdauer bei allen Anwendungsgebieten auf die kürzest mögliche Zeit beschränkt werden und es sollte die kleinste wirksame Dosis angewendet werden.“

Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse:

Die empfohlene Dosis beträgt 100 I.E. pro Tag oder 50 I.E. zweimal täglich subkutan oder intramuskulär. Vor der erneuten Mobilisation kann die Dosis auf 50 I.E. täglich reduziert werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 2 Wochen und sollte aufgrund des Zusammenhangs zwischen einem erhöhten Krebsrisiko und der Langzeitanwendung von Calcitonin 4 Wochen keinesfalls überschreiten.

Morbus Paget:

Die empfohlene Dosierung beträgt 100 I.E. pro Tag subkutan oder intramuskulär. Klinische und biochemische Besserungen wurden jedoch auch mit einem Minimaldosis-Behandlungsschema von 50 I.E. dreimal wöchentlich erzielt. Die Dosierung muss den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, sobald der Patient angesprochen hat und die Symptome beseitigt sind. Die Behandlungsdauer sollte aufgrund der Nachweise für ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei der Langzeitanwendung von Calcitonin im Normalfall 3 Monate nicht überschreiten. In Ausnahmefällen, z. B. bei Patienten mit drohenden Spontanfrakturen, kann die Behandlungsdauer bis auf ein empfohlenes Maximum von 6 Monaten ausgedehnt werden.

Regelmäßige erneute Behandlungen können bei diesen Patienten erwogen werden. Bei diesen erneuten Behandlungen sollten der potenzielle Nutzen und die Nachweise für ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei der Langzeitanwendung von Calcitonin (siehe Abschnitt 4.4) berücksichtigt werden.

Die Wirkung von Calcitonin kann anhand der Messung geeigneter Marker des Knochenumbaus, wie beispielsweise der alkalischen Phosphatase im Serum oder der Hydroxyprolin- bzw. Desoxypyridinolin-Werte im Harn, überwacht werden.“

Hyperkalzämie infolge von Malignität:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 100 I.E. alle 6 bis 8 Stunden mittels subkutaner oder intramuskulärer Injektion. Außerdem können CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA nach vorhergehender Rehydratation intravenös injiziert werden.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Calcitonin vom Lachs (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1 Sonstige Bestandteile).

CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA ist auch bei Patienten mit Hypokalzämie kontraindiziert.

CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA soll nur bei Patienten angewendet werden, die mindestens 18 Jahre alt sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml.

„Auswertungen randomisierter kontrollierter Studien an Patienten mit Osteoarthritis und Osteoporose haben gezeigt, dass Calcitonin mit einem statistisch signifikanten Anstieg des Krebsrisikos im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten verbunden ist. Die Erhöhung des absoluten Krebsrisikos bei Patienten, die mit Calcitonin im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, variierte für die Dauertherapie in diesen Studien zwischen 0,7 und 2,4 %. Die Patienten in diesen Studien wurden mit oralen oder intranasalen Darreichungsformen behandelt. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass ein erhöhtes Risiko auch für die subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung von Calcitonin besteht. Dies ist besonders bei Langzeitanwendung der Fall, da die systemische Exposition mit Calcitonin für diese Patienten höher sein dürfte als bei anderen Darreichungsformen.“

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Calcitonin 50 I.E./100 I.E. Rotexmedica



4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA sollten in der Schwangerschaft nur aus zwingenden Gründen eingesetzt werden, da keine Erkenntnisse über die Sicherheit beim Menschen vorliegen. Während der Stillzeit wird die Behandlung mit CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA nicht empfohlen, da Calcitonin in die Muttermilch übergeht und die Milchproduktion hemmt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Daten über die Auswirkung von CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA zur Injektion auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen liegen nicht vor. CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA zur Injektion können vorübergehend Schwindel hervorrufen (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“), durch die die Reaktionsfähigkeit der Patienten beeinträchtigt werden könnte. Die Patienten sollten daher auf die Möglichkeit des Auftretens von vorübergehendem Schwindel hingewiesen werden. In diesem Fall sollten die Patienten weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tumorrisiko:

Häufig: Bildung bösartiger Tumoren (bei Langzeitanwendung)

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Übelkeit mit oder ohne Erbrechen treten bei ca. 10 % der mit CALCITONIN 50/100 I.E.-ROTEXMEDICA behandelten Patienten auf. Dieser Effekt ist zu Beginn der Behandlung offensichtlich und tendiert dazu, sich bei fortgesetzter Anwendung oder bei Dosisreduktion abzumildern oder ganz zu verschwinden. Falls erforderlich, kann ein Antiemetikum gegeben werden. Übelkeit/ Erbrechen sind seltener, wenn die Injektionen am Abend oder nach einer Mahlzeit gegeben werden.

Gelegentlich: Durchfall

Vaskuläre Störungen

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

Allgemeine Störungen und Beschwerden am Ort der Anwendung

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

Haut- und subkutane Gewebststörungen

Gelegentlich: Hautausschlag

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Metallischer Geschmack im Mund, Schwindel

Störungen des Urogenital-Systems

Gelegentlich: verstärkte Diurese

Metabolische und Ernährungsstörungen

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

Untersuchungen

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

Störungen des Immunsystems

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

Die pharmakologischen Eigenschaften der synthetischen und der rekombinanten Pro-

teine sind erwiesenermaßen qualitativ und quantitativ äquivalent.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

Calcitonine regeln zusammen mit Parathormon und dem Vitamin D die Calciumhomöostase. Sie sind Polypeptide von 32 Aminosäuren Länge und werden in den C-Zellen („Clear Cells“) der Schilddrüse synthetisiert. Als Pharmakon sind sie verfügbar in den Formen des menschlichen Calcitonins (hCT), des Schweines (pCT) und des Lachses (sCT). Die Mengenangaben erfolgen in I.E. nach Testung im Bioassay. Calcitonine hemmen die Knochenresorption und können das Serum-Calcium bei Hyperkalzämie senken, indem sie die Osteoklastentätigkeit hemmen und ihre Gesamtzahl herabsetzen. Dadurch vermindern sie die Knochenab- und -umbaurate.

Gleichzeitig hemmen Calcitonine die renale Calcium- und Phosphat-Rückresorption und steigern die Aktivierungsrate des Vitamin D.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Generelle Eigenschaften des arzneilich wirksamen Bestandteils:

Calcitonin vom Lachs wird schnell resorbiert und eliminiert.

Plasmaspiegelspiegel werden innerhalb der ersten Stunde nach der Gabe erreicht.

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

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

Calcitonin besitzt eine kurze Resorptions- und Eliminationshalbwertszeit von 10–15 Minuten beziehungsweise 50–80 Minuten. Calcitonin wird nahezu ausschließlich in den Nieren abgebaut, wobei pharmakologisch inaktive Fragmente des Moleküls entstehen. Deshalb ist die metabolische Clearance bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sehr viel geringer als bei gesunden Freiwilligen. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist jedoch nicht bekannt.

Die Plasmaprotein-Bindung beträgt 30 bis 40 %.

Patienten-spezifische Merkmale:

Es besteht eine Beziehung zwischen der subkutan injizierten Dosis Calcitonin und den Plasmaspitzenpegeln. Nach parenteraler Anwendung von 100 I.E. Calcitonin vom Lachs liegt der Plasmaspitzenpegel zwischen circa 200 und 400 pg/ml. Höhere Blutspiegel können mit einer erhöhten Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen einhergehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

In Langzeitstudien an der Ratte traten vermehrt Tumoren der Hypophyse auf, welche jedoch als speziesspezifisch für die Ratte anzusehen sind. Für den Menschen wird ihnen keinerlei Bedeutung beigemessen. Aus ausreichenden In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests liegen keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung vor.

Reproduktionstoxikologie

Calcitonin ist im Tierversuch nicht plazentagängig. In Untersuchungen an trächtigen Ratten haben sich keine Hinweise auf teratogenes Potential ergeben. Bei Verabreichung während der Laktation ist beim Tier eine Hemmung der Milchproduktion gezeigt worden.

Lokale Verträglichkeit

Darüber hinaus liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den verordnenden Arzt Informationen liefern, die über die Angaben in den anderen Abschnitten dieser Fachinformation hinausgehen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Essigsäure, Natriumacetat, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff (Schutzgas).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis beträgt 3 Jahre.

Nicht verwendete Reste sind zu verwerfen. Die Haltbarkeit nach Verdünnen mit Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glukose Lösung 5 % beträgt 24 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur. Die Verdünnung sollte immer erst unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C)
Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Calcitonin 50 I.E.-Rotexmedica

Originalpackung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung **[N 1]**

Originalpackung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung Originalpackung mit 20 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung **[N 2]**

Originalpackung mit 50 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung **[N 3]**

Calcitonin 100 I.E.-Rotexmedica

Originalpackung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung **[N 1]**

Originalpackung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 20 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung **[N 2]**

Originalpackung mit 50 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung **[N 3]**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassungen

ROTEXMEDICA GMBH ARZNEIMITTELWERK

Bunsenstrasse 4
22946 Trittau
Tel.: 04154/862-0
Fax: 04154/862-155

8. Zulassungsnummern

Calcitonin 50 I.E.-Rotexmedica:
39789.00.00

Calcitonin 100 I.E.-Rotexmedica:
39789.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

29.07.1997

10. Stand der Information

Juni 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt