

### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**

#### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος ) αποτελεί παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 31 που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καλσιτονίνη. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.**

**Δεν έχει έκτοτε ελεγχθεί ή ενημερωθεί από τον ΕΜΕΑ και επομένως πιθανά να μην αντανακλά απαραίτητα τα τρέχοντα κείμενα.**

## **ΕΝΕΣΙΜΗ ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΣΟΛΟΜΟΥ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{Επινοηθείσα ονομασία του προϊόντος <περιεκτικότητα> <φαρμακοτεχνική μορφή>}

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ειδικά για τη χώρα.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η καλσιτονίνη ενδείκνυται για:

- την πρόληψη της οξείας οστικής απώλειας λόγω αιφνίδιας ακινητοποίησης όπως στην περίπτωση ασθενών με πρόσφατα οστεοπορωτικά κατάγματα
- τη νόσο του Paget
- την κακοήθη υπερασβεστιαμία

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορηγείται σε άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση ή ενδοφλέβια έγχυση (ανάλογα με το προϊόν).

Η καλσιτονίνη σολομού μπορεί να χορηγείται κατά την κατάκλιση για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ναυτίας ή εμέτου που μπορεί να εμφανισθούν, ειδικότερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

*Πρόληψη της οξείας οστικής απώλειας:*

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 100 I.U. την ημέρα ή 50 I.U. δύο φορές την ημέρα για 2 έως 4 εβδομάδες, χορηγούμενη υποδόρια ή ενδομυϊκά. Η δόση μπορεί να μειωθεί σε 50 I.U. ημερησίως κατά την έναρξη της επανακινητοποίησης του ασθενούς. Η θεραπευτική αγωγή δίδεται μέχρις ότου οι ασθενείς κινητοποιηθούν πλήρως.

*Νόσο του Paget:*

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 100 IU ημερησίως που χορηγούνται υποδόρια ή ενδομυϊκά. Εντούτοις έχει επιτευχθεί κλινική και βιοχημική βελτίωση και με την ελάχιστη δοσολογία των 50 IU τρεις φορές την εβδομάδα. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η διάρκεια της αγωγής εξαρτάται από την ένδειξη της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η δράση της καλσιτονίνης είναι δυνατόν να αξιολογηθεί με τη μέτρηση κατάλληλων δεικτών της οστικής ανακατασκευής, όπως αλκαλική φωσφατάση του ορού ή υδροξυπρολίνη ή δεοξυπρολίνη των ούρων. Η δόση μπορεί να μειωθεί όταν βελτιώνεται η κατάσταση του ασθενούς.

*Κακοήθης υπερασβεστιαμία:*

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 IU κάθε 6 έως 8 ώρες με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση. Επιπρόσθετα, η καλσιτονίνη σολομού μπορεί να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση αφού προηγηθεί επανυδάτωση. Εάν η ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική μετά από μια ή δύο ημέρες, η δόση μπορεί ν' αυξάνεται έως τη μέγιστη, 400 IU κάθε 6 έως 8 ώρες. Σε σοβαρές ή επείγουσες περιπτώσεις είναι δυνατό να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση μέχρι 10 IU/kg σωματικού βάρους σε 500ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0.9% w/v για διάστημα τουλάχιστον 6 ωρών.

### **Χρήση σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας**

Η εμπειρία με τη χρήση της καλσιτονίνης σε ηλικιωμένους δεν έδειξε μειωμένη ανοχή ή ανάγκη για τροποποίηση της δοσολογίας. Το ίδιο ισχύει σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Η μεταβολική κάθαρση είναι κατά πολύ μικρότερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου απ' ότι σε υγιή άτομα. Εντούτοις, η κλινική σχετικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η καλσιτονίνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με υπασβεστιαμία.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Επειδή η καλσιτονίνη είναι πεπτίδιο, υπάρχει η πιθανότητα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων και σε ασθενείς που λαμβάνουν καλσιτονίνη, έχουν αναφερθεί αλλεργικού τύπου αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων αναφυλακτικής καταπληξίας. Τέτοιες αντιδράσεις πρέπει να διαφοροποιούνται από τη γενικευμένη ή τη τοπική έξαψη που είναι συνήθης μη αλλεργικού τύπου δράση της καλσιτονίνης (βλέπε 4.8). Σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία ευαισθησίας στην καλσιτονίνη θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια δερματικής δοκιμασίας πριν την αγωγή τους με καλσιτονίνη.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού είναι δυνατόν να μειωθούν παροδικά σε τιμές κάτω από τις φυσιολογικές μετά από τη χορήγηση καλσιτονίνης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με παθολογικούς ρυθμούς οστικής απορρόφησης. Η δράση αυτή ελαττώνεται καθώς μειώνεται η οστεοκλαστική δραστηριότητα. Εντούτοις, θα πρέπει να δοθεί προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με καρδιακές γλυκοσίδες ή με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Ενδέχεται ν' απαιτηθεί ρύθμιση στη δοσολογία των φαρμάκων αυτών, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι δράσεις τους είναι δυνατό να τροποποιηθούν λόγω μεταβολών των συγκεντρώσεων των ενδοκυττάρων ηλεκτρολυτών.

Η χρήση της καλσιτονίνης σε συνδυασμό με διφωσφονικά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια αθροιστική δράση στη μείωση του ασβεστίου.

### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Η καλσιτονίνη δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Η καλσιτονίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν η θεραπεία θεωρηθεί απολύτως απαραίτητη από το γιατρό

Δεν είναι γνωστό εάν η ουσία απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Στα ζώα, η καλσιτονίνη σολομού έχει δείχθει ότι μειώνει τη γαλουχία και ότι απεκκρίνεται στο γάλα. (βλέπε 5.3). Γι' αυτόν το λόγο ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της αγωγής. (βλέπε 4.4)

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ενέσιμης καλσιτονίνης στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών. Η ενέσιμη καλσιτονίνη μπορεί να προκαλέσει παροδική ζάλη (βλέπε 4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες) που μπορεί να μειώσει τις αντιδράσεις του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει γ' αυτόν το λόγο να προειδοποιούνται, ότι μπορεί να παρουσιασθεί παροδική ζάλη, ώστε να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανές

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορίες βάσει συχνότητας:

Πολύ συχνές >1/10, συνήθεις (>1/100, <1/10), ασυνήθεις (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

#### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

*Πολύ συχνές:* Ναυτία με ή χωρίς έμετο σημειώνεται στο 10% περίπου των ασθενών στους οποίους χορηγείται καλσιτονίνη. Η δράση είναι πιο εμφανής κατά την έναρξη της θεραπείας και τείνει να μειωθεί ή να εξαφανισθεί με τη συνεχή χορήγηση ή τη μείωση της δόσης. Εάν απαιτείται μπορεί να χορηγηθεί ένα αντιεμετικό.

Η ναυτία/έμετος είναι λιγότερο συχνά όταν η ένεση χορηγείται το βράδυ και μετά τα γεύματα.

*Ασυνήθεις:* διάρροια

#### **Αγγειακές διαταραχές**

*Πολύ συχνές:*

Εξάψεις του δέρματος (προσώπου και άνω κορμού). Αυτές δεν είναι αλλεργικές αντιδράσεις αλλά οφείλονται σε μια φαρμακολογική δράση και συνήθως παρατηρούνται 10 έως 20 λεπτά μετά τη χορήγηση.

#### **Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης**

*Ασυνήθεις:* τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο σημείο της υποδόριας ή της ενδομυϊκής ένεσης.

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού**

*Ασυνήθεις:* δερματικό εξάνθημα

#### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

*Ασυνήθεις:* μεταλλική γεύση στο στόμα, ζάλη

#### **Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος**

*Ασυνήθεις:* διούρηση

#### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής:**

*Σπάνιες:* Σε περίπτωση ασθενών με υψηλή οστική ανακατασκευή (νόσο του Paget και νεαροί ασθενείς) μια παροδική, συνήθως ασυμπτωματική, μείωση της ασβεστιαμίας μπορεί να εμφανισθεί μεταξύ της 4<sup>ης</sup> και 6<sup>ης</sup> ώρας μετά τη χορήγηση.

#### **Διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος:**

*Πολύ σπάνιες:* σοβαρές αλλεργικού τύπου αντιδράσεις όπως βρογχόσπασμος, οίδημα της γλώσσας και του φάρυγγα και σε μεμονωμένες περιπτώσεις αναφυλαξία

#### **Εξετάσεις:**

Ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων που αδρανοποιούν, ακόμη και στην περίπτωση μακροχρόνιας θεραπείας είναι χαμηλός διότι η αλληλουχία των αμινοξέων είναι ίδια με αυτή της ενδογενούς ανθρώπινης καλσιτονίνης.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Ναυτία, έμετος, ερύθημα και ζάλη είναι γνωστό ότι είναι δόσοξεαρτώμενα συμπτώματα όταν η καλσιτονίνη χορηγείται παρεντερικά. Έχουν χορηγηθεί εφ'άπαξ δόσεις (μέχρι 10 000 IU) της ενέσιμης καλσιτονίνης σολομού χωρίς άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις εκτός της ναυτίας και του έμετου, καθώς και την επίταση των φαρμακολογικών δράσεων

Η αγωγή πρέπει να είναι συμπτωματική όταν εμφανισθούν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιπαραθυροειδής ορμόνη, κωδικός ATC: H05BA01 (καλσιτονίνη σολομού).

Έχει αποδειχθεί ότι οι φαρμακολογικές ιδιότητες των συνθετικών και ανασυνδυασμένων πεπτιδίων είναι ποιοτικά και ποσοτικά ισοδύναμες.

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η καλσιτονίνη σολομού είναι μία ορμόνη με επίδραση στο ασβέστιο, η οποία αναστέλλει την οστική επαναρρόφηση με άμεση δράση στους οστεοκλάστες. Αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα μέσω των ειδικών της υποδοχέων, η καλσιτονίνη σολομού μειώνει την οστική απορρόφηση. Σε φαρμακολογικές μελέτες, η καλσιτονίνη σολομού φαίνεται να έχει αναλγητική δράση σε ζώϊκά μοντέλα.

Η καλσιτονίνη σολομού μειώνει σημαντικά το ρυθμό της οστικής απορρόφησης σε καταστάσεις με αυξημένο ρυθμό οστικής απορρόφησης όπως στη νόσο του Paget και στην οξεία οστική απώλεια λόγω αιφνίδιας ακινητοποίησης.

Η απουσία ελλειμμάτων εναπόθεσης μεταλλικών αλάτων με την καλσιτονίνη έχει αποδειχθεί με ιστομορφικές μελέτες των οστών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα.

Μειώσεις της οστικής απορρόφησης, όπως αυτή εκτιμάται από τη μείωση της υδροξυπρολίνης και της δεοξυπρολίνης στα ούρα, παρατηρούνται μετά από αγωγή με καλσιτονίνη τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με διαταραχές που σχετίζονται με τα οστά όπως η νόσος του Paget και η οστεοπόρωση.

Η δράση της καλσιτονίνης στη μείωση του ασβεστίου προκαλείται τόσο από τη μείωση της μετακίνησης ασβεστίου από τα οστά προς το εξωκυττάριο υγρό όσο και από την αναστολή της επαναρρόφησης του στα νεφρικά σωληνάρια.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Γενικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας*

Η καλσιτονίνη σολομού απορροφάται και αποβάλλεται ταχέως.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός της πρώτης ώρας από τη χορήγηση.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι μετά από παρεντερική χορήγηση, η καλσιτονίνη μεταβολίζεται κυρίως στους νεφρούς μέσω πρωτεόλυσης. Οι μεταβολίτες στερούνται της ειδικής βιολογικής δράσης της καλσιτονίνης.

Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από υποδόρια και ενδομυϊκή ένεση στον άνθρωπο είναι υψηλή και παρόμοια και για τις δύο οδούς χορήγησης (71% and 66%, αντίστοιχα).

Η καλσιτονίνη έχει βραχείς χρόνους ημίσειας ζωής απορρόφησης και αποβολής οι οποίοι είναι 10-15 λεπτά και 50-80 λεπτά αντίστοιχα. Η καλσιτονίνη σολομού αποδομείται κυρίως και σχεδόν αποκλειστικά στους νεφρούς και σχηματίζονται φαρμακολογικά αδρανή κλάσματα του μορίου. Έτσι, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η μεταβολική κάθαρση είναι κατά πολύ μικρότερη από ότι στα υγιή άτομα. Ωστόσο, η κλινική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή.

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι της τάξης 30 με 40%.

*Χαρακτηριστικά σε ασθενείς*

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της δόσης καλσιτονίνης που χορηγείται υποδόρια και των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Ύστερα από παρεντερική χορήγηση 100 I.U. καλσιτονίνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα βρίσκεται ανάμεσα στα 200 and 400 pg/ml περίπου. Υψηλότερα επίπεδα στο αίμα μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη εμφάνιση ναυτίας και εμέτου.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Συμβατικές μακροχρόνιες μελέτες τοξικότητας, αναπαραγωγής και μεταλλαξιγένεσης διεξήχθησαν σε πειραματόζωα. Η καλσιτονίνη σολομού στερείται εμβρυοτοξικής, τερατογόνετικής και μεταλλαξιογόνου δράσης.

Αναφέρθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενωμάτων της υπόφυσης σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνθετική καλσιτονίνη σολομού για 1 χρόνο. Η επίδραση αυτή θεωρείται ειδική με το είδος και χωρίς κλινική σηματικότητα.

Η καλσιτονίνη σολομού δε διέρχεται τον φραγμό του πλακούντα

Σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε καλσιτονίνη κατά την περίοδο της γαλουχίας παρατηρήθηκε καταστολή της παραγωγής γάλακτος. Η καλσιτονίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

### **6.2 Ασυμβατότητες**

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### **6.6 Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού <και απόρριψη>**

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

{Όνομα και διεύθυνση}

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**ΕΝΕΣΙΜΗ ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{Επινοηθείσα ονομασία του προϊόντος <περιεκτικότητα> <φαρμακοτεχνική μορφή>}

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ειδικά για τη χώρα.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (ανάλογα με την εταιρία)

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η καλσιτονίνη ενδείκνυται για:

- την πρόληψη της οξείας οστικής απώλειας λόγω αιφνίδιας ακινητοποίησης όπως στην περίπτωση ασθενών με πρόσφατα οστεοπορωτικά κατάγματα
- τη νόσο του Paget
- την κακοήθη υπερασβεστιαμία

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορηγείται σε άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση ή ενδοφλέβια έγχυση (ανάλογα με το προϊόν).

Η ανθρώπινη καλσιτονίνη μπορεί να χορηγείται κατά την κατάκλιση για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ναυτίας ή εμέτου που μπορεί να εμφανισθούν, ειδικότερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

*Πρόληψη της οξείας οστικής απώλειας:*

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 0,5 mg την ημέρα ή 0,25 mg δύο φορές την εβδομάδα για 2 έως 4 εβδομάδες, χορηγούμενη υποδόρια ή ενδομυϊκά. Η δόση μπορεί να μειωθεί σε 0,25 mg την ημέρα κατά την έναρξη της επανακινητοποίησης του ασθενούς. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να δίδεται μέχρις ότου οι ασθενείς κινητοποιηθούν πλήρως.

*Νόσο του Paget:*

Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Κατά κανόνα, συνιστάται η έναρξη της αγωγής με δόση 0.5 mg χορηγούμενων με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση μία φορά την ημέρα επί μερικές εβδομάδες. Ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς, η δοσολογία μπορεί ακολούθως να αυξηθεί στα 0.5 mg δύο φορές την ημέρα ή να μειωθεί για θεραπεία συντήρησης, π.χ. στα 0.25 mg ημερησίως ή στα 0.5 mg 2-3 φορές την εβδομάδα.

Για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της ανθρώπινης καλσιτονίνης, θα πρέπει βοηθητικά να πραγματοποιείται προσδιορισμός της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού και της απέκκρισης υδροξυπρολίνης στα ούρα, πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών και σε τακτά χρονικά διαστήματα (περίπου 3-6 μηνών) εάν η αγωγή χρειάζεται να συνεχιστεί. Οι αναπροσαρμογές της δοσολογίας θα πρέπει να υπαγορεύονται από κλινικές και ακτινολογικές ενδείξεις, καθώς και από τις μεταβολές της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και της απέκκρισης υδροξυπρολίνης στα ούρα.

Η αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται για 6 μήνες ή και περισσότερο. Εάν η διακοπή της θεραπείας συνοδευτεί από νέα έξαρση (αύξηση των βιοχημικών παραμέτρων και υποτροπή των συμπτωμάτων ή των ακτινολογικών σημείων), η αγωγή θα πρέπει να συνεχιστεί.

#### *Κακοήθης υπερασβεστιαμία:*

Για άμεση αντιμετώπιση, 0.5 mg ανθρώπινης καλσιτονίνης χορηγούνται κάθε 6 ώρες με αργή ενδοφλέβια έγχυση, αφού προηγηθεί επανυδάτωση. Τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να μετρώνται κάθε 6 ώρες. Δώδεκα ώρες μετά την επαναφορά του ασβεστίου στα κανονικά επίπεδα η αγωγή μπορεί να διακοπεί.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα συνήθως επιτυγχάνεται εντός 24 ωρών από την αγωγή. Σε ασθενείς με μη ικανοποιητικά αποτελέσματα, η αύξηση της δοσολογίας δεν έχει ως αποτέλεσμα την επιπλέον μείωση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό. Λίγες ημέρες μετά από την διακοπή της θεραπευτικής αγωγής παρατηρείται νέα αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό.

#### **Χρήση σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας**

Η εμπειρία με τη χρήση της καλσιτονίνης σε ηλικιωμένους δεν έδειξε μειωμένη ανοχή ή ανάγκη για τροποποίηση της δοσολογίας. Το ίδιο ισχύει σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η μεταβολική κάθαρση είναι κατά πολύ μικρότερη από ότι στα υγιή άτομα. Ωστόσο, η κλινική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή (βλέπε 5.2).

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η καλσιτονίνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με υπασβεστιαμία.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Επειδή η καλσιτονίνη είναι πεπτίδιο, υπάρχει η πιθανότητα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων και σε ασθενείς που λαμβάνουν καλσιτονίνη, έχουν αναφερθεί αλλεργικού τύπου αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων αναφυλακτικής καταπληξίας. Τέτοιες αντιδράσεις πρέπει να διαφοροποιούνται από τη γενικευμένη ή τη τοπική έξαψη που είναι συνήθης, μη αλλεργικού τύπου δράση της καλσιτονίνης (βλέπε 4.8).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού είναι δυνατόν να μειωθούν παροδικά σε τιμές κάτω από τις φυσιολογικές μετά από τη χορήγηση καλσιτονίνης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με παθολογικούς ρυθμούς οστικής απορρόφησης. Η δράση αυτή ελαττώνεται καθώς μειώνεται η οστεοκλαστική δραστηριότητα. Εντούτοις, θα πρέπει να δοθεί προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με καρδιακές γλυκοσίδες ή με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Ενδέχεται ν' απαιτηθεί ρύθμιση στη δοσολογία των φαρμάκων αυτών, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι δράσεις τους είναι δυνατό να τροποποιηθούν λόγω μεταβολών των συγκεντρώσεων των ενδοκυττάρων ηλεκτρολυτών.

Η χρήση της καλσιτονίνης σε συνδυασμό με διφωσφονικά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια αθροιστική δράση στη μείωση του ασβεστίου.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Η καλσιτονίνη δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα δεν προκύπτουν αποδείξεις ότι η ανθρώπινη καλσιτονίνη στερείται τερατογόνου δράσης ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών στο έμβρυο. Η καλσιτονίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν η θεραπεία θεωρηθεί απολύτως απαραίτητη από το γιατρό

Δεν είναι γνωστό εάν η ουσία απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτόν το λόγο ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της αγωγής. (βλέπε 4.4)

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ενέσιμης καλσιτονίνης στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών. Η ενέσιμη καλσιτονίνη μπορεί να προκαλέσει παροδική ζάλη (βλέπε 4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες) που μπορεί να μειώσει τις αντιδράσεις του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει γι' αυτόν το λόγο να προειδοποιούνται, ότι μπορεί να παρουσιασθεί παροδική ζάλη, ώστε να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανές

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορίες βάσει συχνότητας:

Πολύ συχνές (>1/10, συνηθείς (>1/100, <1/10), ασυνήθεις (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

##### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

*Πολύ συχνές:* Ναυτία με ή χωρίς έμετο σημειώνεται στο 10% περίπου των ασθενών στους οποίους χορηγείται καλσιτονίνη. Η δράση είναι πιο εμφανής κατά την έναρξη της θεραπείας και τείνει να μειωθεί ή να εξαφανισθεί με τη συνεχή χορήγηση ή τη μείωση της δόσης. Εάν απαιτείται, μπορεί να χορηγηθεί, ένα αντιεμετικό.

Η ναυτία/έμετος είναι λιγότερο συχνά όταν η ένεση χορηγείται το βράδυ και μετά τα γεύματα.

*Ασυνήθεις:* διάρροια

##### **Αγγειακές διαταραχές**

*Πολύ συνηθείς*

Εξάνθημα του δέρματος (προσώπου και άνω κορμού). Αυτές δεν είναι αλλεργικές αντιδράσεις, αλλά οφείλονται σε μια φαρμακολογική δράση και συνήθως παρατηρούνται 10 έως 20 λεπτά μετά τη χορήγηση.

##### **Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης**

*Ασυνήθεις:* τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο σημείο της υποδόριας ή της ενδομυϊκής ένεσης.

##### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού**

*Ασυνήθεις:* δερματικό εξάνθημα

##### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

*Ασυνήθεις:* μεταλλική γεύση στο στόμα, ζάλη

##### **Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος**

*Ασυνήθεις:* διούρηση

##### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής:**

*Σπάνιες:* Σε περίπτωση ασθενών με υψηλή οστική ανακατασκευή (νόσο του Paget και νεαροί ασθενείς) μια παροδική, συνήθως ασυμπτωματική, μείωση της ασβεστιαΐας μπορεί να εμφανισθεί μεταξύ της 4<sup>ης</sup> και 6<sup>ης</sup> ώρας μετά τη χορήγηση.

##### **Διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος:**

*Πολύ σπάνιες:* σοβαρές αλλεργικού τύπου αντιδράσεις όπως βρογχόσπασμος, οίδημα της γλώσσας και του φάρυγγα και σε μεμονωμένες περιπτώσεις αναφυλαξία

##### **Εξετάσεις:**

Ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων που αδρανοποιούν, ακόμη και στην περίπτωση μακροχρόνιας θεραπείας είναι χαμηλός διότι η αλληλουχία των αμινοξέων είναι ίδια με αυτή της ενδογενούς ανθρώπινης καλσιτονίνης.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Ναυτία, έμετος, ερύθημα και ζάλη είναι γνωστό ότι είναι δόσοεξαρτώμενα συμπτώματα όταν η καλσιτονίνη χορηγείται παρεντερικά. Εντούτοις δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιπαραθυρεοειδής ορμόνη, κωδικός ATC: H05BA01 (καλσιτονίνη, ανθρώπινη συνθετική).

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η καλσιτονίνη σολομού είναι μία ορμόνη με επίδραση στο ασβέστιο, η οποία αναστέλλει την οστική επαναρρόφηση με άμεση δράση στους οστεοκλάστες. Αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα μέσω των ειδικών της υποδοχέων, η καλσιτονίνη σολομού μειώνει την οστική απορρόφηση. Σε φαρμακολογικές μελέτες, η καλσιτονίνη σολομού φαίνεται να έχει αναλγητική δράση σε ζώικα μοντέλα.

Η καλσιτονίνη μειώνει σημαντικά το ρυθμό της οστικής απορρόφησης σε καταστάσεις με αυξημένο ρυθμό οστικής απορρόφησης όπως στη νόσο του Paget και στην οξεία οστική απώλεια λόγω αιφνίδιας ακινητοποίησης.

Η απουσία ελλειμμάτων εναπόθεσης μεταλλικών αλάτων με την καλσιτονίνη έχει αποδειχθεί με ιστομορφικές μελέτες των οστών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα.

Μειώσεις της οστικής απορρόφησης, όπως αυτή εκτιμάται από τη μείωση της υδροξυπρολίνης και της δεοξυπρολίνης στα ούρα, παρατηρούνται μετά από αγωγή με καλσιτονίνη τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με διαταραχές που σχετίζονται με τα οστά όπως ή νόσος του Paget και η οστεοπόρωση.

Η δράση της καλσιτονίνης στη μείωση του ασβεστίου προκαλείται τόσο από τη μείωση της μετακίνησης ασβεστίου από τα οστά προς το εξωκυττάριο υγρό όσο και από την αναστολή της επαναρρόφησης του στα νεφρικά σωληνάρια.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από μία εφ'άπαξ δόση συνθετικής ανθρώπινης καλσιτονίνης που χορηγείται υποδόρια ή ενδομυϊκά, η πρόσληψη της εξωγενούς καλσιτονίνης από τον οργανισμό είναι ταχεία. Οι μέσες μέγιστες τιμές στον ορό επιτυγχάνονται εντός 20 λεπτών και με τις δύο οδούς χορήγησης. Οι μέσες μέγιστες τιμές της συγκέντρωσης στον ορό μετά από τη χορήγηση 0.5 mg με ενδομυϊκή και υποδόρια ένεση είναι 4 ng/ml και 3-5 ng/ml αντίστοιχα. Οι ενδομυϊκές και οι υποδόριες δόσεις (0.5 mg) είναι βιοϊσοδύναμες ως προς την AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) του ορού. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις και οι τιμές AUC της εξωγενούς καλσιτονίνης στον ορό αυξάνονται ανάλογα με τις υποδόριες δόσεις των 0.25 mg και 0.50 mg συνθετικής ανθρώπινης καλσιτονίνης. Η εξωγενής καλσιτονίνη αποβάλλεται ταχέως από την κυκλοφορία, με μέσο φαινομενικό χρόνο ημίσειας ζωής 1.1 ώρες μετά την ενδομυϊκή και 1.1 – 1.4 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση.

Κάτω από συνθήκες σταθερής κατάστασης, μία μέση μεταβολική κάθαρση περίπου τη τάξης των 600 ml/min διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια σταθερής ενδοφλέβιας έγχυσης ανθρώπινης καλσιτονίνης. Μετά από μία εφ'άπαξ ενδοφλέβια έγχυση παρατηρήθηκε μία μέση τιμή της τάξης των 720 ml/min. Ο φαινομενικός όγκος της κατανομής έχει μέση τιμή 11.4 l, που αντιστοιχεί σε 0.15 l/kg για σωματικό βάρος 75 kg.

Ύστερα από μία εφ'άπαξ ενδοφλέβια έγχυση συνθετικής ανθρώπινης I-καλσιτονίνης, το 95% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα 48 ωρών, το 2.4% της δόσης εξηγείται από την αμετάβλητη I-καλσιτονίνη και το υπόλοιπο από ιωδιωμένα προϊόντα αποδόμησης.

Η ανθρώπινη καλσιτονίνη αποδομείται κυρίως και σχεδόν αποκλειστικά στους νεφρούς και σχηματίζονται φαρμακολογικά αδρανή κλάσματα του μορίου. Έτσι, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η μεταβολική κάθαρση είναι κατά πολύ μικρότερη από ότι στα υγιή άτομα. Ωστόσο, η κλινική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η ανθρώπινη καλσιτονίνη δεν είναι άμεσα μεταλλαξιόγonos σε βακτηριακά ή ευκαρυωτικά συστήματα *in vitro* ή σε *in vivo* δοκιμασίες σε θηλαστικά. Έδωσε ωστόσο θετικά αποτελέσματα σε δοκιμές για τη μεταλλαξιόγono δράση σε βακτήρια παρουσία ενός μεταβολικού συστήματος ενεργοποίησης. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν πιθανότατα μια συνέπεια της οξείδωσης των αμινοξέων που ελευθερώνονται από την υδρόλυση ή μια αντανάκλαση μεταβολής της μικροβιακής ανάπτυξης που οφείλεται στα προϊόντα της υδρόλυσης και δεν θεωρούνται ενδείξεις μεταλλαξιόγonus δράσης της ανθρώπινης καλσιτονίνης.

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί με την ανθρώπινη καλσιτονίνη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την ανθρώπινη καλσιτονίνη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

### **6.2 Ασυμβατότητες**

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### **6.6 Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού <και απόρριψη>**

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

{Όνομα και διεύθυνση}

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

## **ΕΝΕΣΙΜΗ ΕΛΚΑΤΟΝΙΝΗ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{Επινοηθείσα ονομασία του προϊόντος <περιεκτικότητα> <φαρμακοτεχνική μορφή>}

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η ελκατονίνη είναι ένα ανάλογο της καλσιτονίνης της εγγέλυος (χελιού).  
Ειδικά για τη χώρα.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ελκατονίνη ενδείκνυται για:

- την πρόληψη της οξείας οστικής απώλειας λόγω αιφνίδιας ακινητοποίησης όπως στην περίπτωση ασθενών με πρόσφατα οστεοπορωτικά κατάγματα
- τη νόσο του Paget
- την κακοήθη υπερασβεσταιμία

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορηγείται σε άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω με ενδομυϊκή ένεση ή ενδοφλέβια έγχυση (ανάλογα με το προϊόν).

Η ελκατονίνη μπορεί να χορηγείται κατά την βραδινή κατάκλιση για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ναυτίας ή εμέτου που μπορεί να εμφανισθούν, ειδικότερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

*Πρόληψη της οξείας οστικής απώλειας:*

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 40 I.U. την ημέρα για 2 έως 4 εβδομάδες, χορηγούμενη ενδομυϊκά. Η δόση μπορεί να μειωθεί σε 40 I.U. ημερησίως κατά την έναρξη της επανακινητοποίησης του ασθενούς. Η θεραπευτική αγωγή δίδεται μέχρις ότου οι ασθενείς κινητοποιηθούν πλήρως.

*Νόσο του Paget:*

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 40 IU ημερησίως που χορηγούνται ενδομυϊκά. Εντούτοις έχει επιτευχθεί κλινική και βιοχημική βελτίωση και με την ελάχιστη δοσολογία των 40 IU τρεις φορές την εβδομάδα. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η δράση της καλσιτονίνης είναι δυνατόν να αξιολογηθεί με τη μέτρηση κατάλληλων δεικτών της οστικής ανακατασκευής, όπως η αλκαλική φωσφατάση στον ορού ή η υδροξυπρολίνη ή η δεοξυπρολίνη στα ούρα. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την ένδειξη για την οποία χορηγείται και την ανταπόκριση του ασθενούς, αλλά θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον επί 3 μήνες. Η δόση μπορεί να μειωθεί όταν βελτιώνεται η κατάσταση του ασθενούς.

*Κακοήθης υπερασβεσταιμία:*

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 IU κάθε 6 έως 8 ώρες με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση. Επιπρόσθετα, η ελκατονίνη μπορεί να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση αφού προηγηθεί επανυδάτωση.

Εάν η ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική μετά από μια ή δύο ημέρες, η δόση μπορεί ν' αυξάνεται έως τη μέγιστη, 80 IU κάθε 6 έως 8 ώρες.

**Χρήση σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας**

Η εμπειρία με τη χρήση της καλσιτονίνης σε ηλικιωμένους δεν έδειξε μειωμένη ανοχή ή ανάγκη για τροποποίηση της δοσολογίας. Το ίδιο ισχύει σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Η μεταβολική κάθαρση είναι κατά πολύ μικρότερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου απ' ό,τι σε υγιή άτομα. Εντούτοις, η κλινική σχετικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. (Δείτε 5.2)

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η καλσιτονίνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με υπασβεστιαμία.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Επειδή η καλσιτονίνη είναι πεπτίδιο, υπάρχει η πιθανότητα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων και σε ασθενείς που λαμβάνουν καλσιτονίνη, έχουν αναφερθεί αλλεργικού τύπου αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων αναφυλακτικής καταπληξίας. Τέτοιες αντιδράσεις πρέπει να διαφοροποιούνται από τη γενικευμένη ή τη τοπική έξαψη που είναι συνήθης μη αλλεργικού τύπου δράση της καλσιτονίνης (βλέπε 4.8). Σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία ευαισθησίας στην καλσιτονίνη θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια δερματικής δοκιμασίας πριν την αγωγή τους με ελκατονίνη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού είναι δυνατόν να μειωθούν παροδικά σε τιμές κάτω από τις φυσιολογικές μετά από τη χορήγηση ελκατονίνης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με παθολογικούς ρυθμούς οστικής απορρόφησης. Η δράση αυτή ελαττώνεται καθώς μειώνεται η οστεοκλαστική δραστηριότητα. Εντούτοις, θα πρέπει να δοθεί προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με καρδιακές γλυκοσίδες ή με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Ενδέχεται ν' απαιτηθεί ρύθμιση στη δοσολογία των φαρμάκων αυτών, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι δράσεις τους είναι δυνατό να τροποποιηθούν λόγω μεταβολών των συγκεντρώσεων ηλεκτρολυτών στα κύτταρα.

Η χρήση της καλσιτονίνης σε συνδυασμό με διφωσφονικά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μian αθροιστική δράση στη μείωση του ασβεστίου.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Η ελκατονίνη δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Η ελκατονίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν η θεραπεία θεωρηθεί απολύτως απαραίτητη από το γιατρό. Δεν είναι γνωστό εάν η ουσία απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό τον λόγο ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της αγωγής. (βλέπε 4.4)

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ενέσιμης ελκατονίνης στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών. Η ενέσιμη ελκατονίνη μπορεί να προκαλέσει παροδική ζάλη (βλέπε 4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες) που μπορεί να μειώσει τις αντιδράσεις του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει γι' αυτόν το λόγο να προειδοποιούνται, ότι μπορεί να παρουσιασθεί παροδική ζάλη, ώστε να μην οδηγήσουν ή να μην χειρίζονται μηχανές.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την διάρκεια της θεραπείας με ελκατονίνη είναι όμοιες προς αυτές που έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση καλσιτονίνης σολωμού.

Κατηγορίες βάσει συχνότητας:



Πολύ συχνές >1/10, συνήθεις (>1/100, <1/10), ασυνήθεις (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

#### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

*Πολύ συχνές:* Ναυτία με ή χωρίς έμετο σημειώνεται στο 10% περίπου των ασθενών στους οποίους χορηγείται καλσιτονίνη. Η δράση είναι πιο εμφανής κατά την έναρξη της θεραπείας και τείνει να μειωθεί ή να εξαφανισθεί με τη συνεχή χορήγηση ή τη μείωση της δόσης. Εάν απαιτείται μπορεί να χορηγηθεί ένα αντιεμετικό. Η ναυτία/έμετος είναι λιγότερο συχνά όταν η ένεση χορηγείται το βράδυ και μετά τα γεύματα.

*Ασυνήθεις:* διάρροια

#### **Αγγειακές διαταραχές**

*Πολύ συχνές:*

Εξάψεις του δέρματος (προσώπου και άνω κορμού). Αυτές δεν είναι αλλεργικές αντιδράσεις αλλά οφείλονται σε μια φαρμακολογική δράση και συνήθως παρατηρούνται 10 έως 20 λεπτά μετά τη χορήγηση.

#### **Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης**

*Ασυνήθεις:* τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο σημείο της υποδόριας ή της ενδομυϊκής ένεσης.

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού**

*Ασυνήθεις:* δερματικό εξάνθημα

#### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

*Ασυνήθεις:* μεταλλική γεύση στο στόμα, ζάλη

#### **Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος**

*Ασυνήθεις:* διούρηση

#### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής:**

*Σπάνιες:* Σε περίπτωση ασθενών με υψηλή οστική ανακατασκευή (νόσο του Paget και νεαροί ασθενείς) μια παροδική, συνήθως ασυμπτωματική μείωση της ασβεστιαμίας μπορεί να εμφανισθεί μεταξύ της 4<sup>ης</sup> και 6<sup>ης</sup> ώρας μετά τη χορήγηση.

#### **Εξετάσεις:**

*Σπάνιες:* ανάπτυξη αντισωμάτων που αδρανοποιούν την καλσιτονίνη. Η ανάπτυξη αυτών των αντισωμάτων δεν σχετίζεται συνήθως με την απώλεια της κλινικής αποτελεσματικότητας, αν και η παρουσία τους σε μικρό ποσοστό ασθενών μετά από μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις καλσιτονίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ανταπόκριση στο προϊόν. Η παρουσία αντισωμάτων φαίνεται να μη συσχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις οι οποίες είναι σπάνιες. Η ρύθμιση προς τα κάτω των υποδοχέων της καλσιτονίνης μπορεί επίσης να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη κλινική ανταπόκριση σε μικρό ποσοστό ασθενών μετά από μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις.

#### **Διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος:**

*Πολύ σπάνιες:* σοβαρές αλλεργικού τύπου αντιδράσεις όπως βρογχόσπασμος, οίδημα της γλώσσας και του φάρυγγα και σε μεμονωμένες περιπτώσεις αναφυλαξία

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Ναυτία, έμετος, ερύθημα και ζάλη είναι γνωστό ότι είναι δόσοξεαρτώμενα συμπτώματα όταν η καλσιτονίνη χορηγείται παρεντερικά. Η αγωγή πρέπει να είναι συμπτωματική όταν εμφανισθούν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιπαραθυρεοειδής ορμόνη, κωδικός ATC: H05B A04 (ελκατονίνη).

Έχει αποδειχθεί ότι οι φαρμακολογικές ιδιότητες των συνθετικών και ανασυνδυασμένων πεπτιδίων είναι ποιοτικά και ποσοτικά ισοδύναμες.

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η καλσιτονίνη σολομού είναι μία ορμόνη με επίδραση στο ασβέστιο, η οποία αναστέλλει την οστική επαναρρόφηση με άμεση δράση στους οστεοκλάστες. Αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα μέσω των ειδικών της υποδοχέων, η καλσιτονίνη μειώνει την οστική απορρόφηση. Σε φαρμακολογικές μελέτες, η καλσιτονίνη φαίνεται να έχει αναλγητική δράση σε ζωϊκά μοντέλα.

Η καλσιτονίνη μειώνει σημαντικά το ρυθμό της οστικής απορρόφησης σε καταστάσεις με αυξημένο ρυθμό οστικής απορρόφησης όπως στη νόσο του Paget και στην οξεία οστική απώλεια λόγω αιφνίδιας ακινητοποίησης.

Η απουσία ελλειμμάτων εναπόθεσης μεταλλικών αλάτων με την καλσιτονίνη έχει αποδειχθεί με ιστομορφικές μελέτες των οστών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα.

Μειώσεις της οστικής απορρόφησης, όπως αυτή εκτιμάται από τη μείωση της υδροξυπρολίνης και της δεοξυπρολίνης στα ούρα, έχουν παρατηρηθεί μετά από αγωγή με καλσιτονίνη τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με διαταραχές που σχετίζονται με τα οστά όπως ή νόσος του Paget και η οστεοπόρωση.

Η δράση της καλσιτονίνης στη μείωση του ασβεστίου προκαλείται τόσο από τη μείωση της μετακίνησης ασβεστίου από τα οστά προς το εξωκυττάριο υγρό όσο και από την αναστολή της επαναρρόφησης του στα νεφρικά σωληνάκια.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Γενικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας*

Η ελκατονίνη απορροφάται και αποβάλλεται ταχέως.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός της πρώτης ώρας από τη χορήγηση. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι μετά από παρεντερική χορήγηση, η ελκατονίνη μεταβολίζεται κυρίως στους νεφρούς μέσω πρωτεόλυσης. Οι μεταβολίτες στερούνται της ειδικής βιολογικής δράσης της ελκατονίνης. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από ενδομυϊκή ένεση στον άνθρωπο είναι υψηλή και παρόμοια προς αυτή των άλλων καλσιτονινών. Η ελκατονίνη έχει βραχύ χρόνο απορρόφησης και και χρόνο ημίσειας ζωής απέκκρισης περί τις 4 ώρες. Το σύνολο της ελκατονίνης και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται από τους νεφρούς (κατά 73%) και από την χολή κατά 7%.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Συμβατικές μακροχρόνιες μελέτες τοξικότητας, αναπαραγωγής και μεταλλαξογένεσης έχουν διεξαχθεί σε πειραματόζωα. Η ελκατονίνη στερείται εμβρυοτοξικής, τερατογόνου και μεταλλαξιογόνου δράσης.

Η καλσιτονίνη σολομού δεν διέρχεται τον φραγμό του πλακούντα

Σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε καλσιτονίνη κατά την περίοδο της γαλουχίας παρατηρήθηκε καταστολή της παραγωγής γάλακτος. Η καλσιτονίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

### **6.2 Ασυμβατότητες**

**6.3 Διάρκεια ζωής**

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

**6.6 Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού <και απόρριψη>**

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

{Όνομα και διεύθυνση}

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**ΕΝΔΟΡΙΝΙΚΗ ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΣΟΛΟΜΟΥ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{Επινοηθείσα ονομασία του προϊόντος <περιεκτικότητα> <φαρμακοτεχνική μορφή>}

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ειδικά για τη χώρα.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης για τη μείωση των σκελετικών καταγμάτων. Δεν έχει αποδειχθεί η μείωση των καταγμάτων του ισχίου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση της ενδορινικής καλσιτονίνης για τη θεραπεία της εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης είναι 200 IU μια φορά την ημέρα. Η χρήση της ενδορινικής καλσιτονίνης συνιστάται σε συνδυασμό με μια επαρκή λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται μακροχρόνια (βλ. 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες).

#### **Χρήση σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια**

Εκτεταμένη εμπειρία με τη χρήση της ενδορινικής καλσιτονίνης σε ηλικιωμένους δεν έδειξε μειωμένη ανοχή ή ανάγκη για τροποποίηση της δοσολογίας. Το ίδιο ισχύει σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία

#### **Χρήση σε παιδιά**

Επειδή ενδορινική καλσιτονίνη ενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χρήση της σε παιδιά δεν είναι κατάλληλη.

#### **Σημείωση**

Οι πλήρεις οδηγίες για τη χρήση του φαρμάκου από τον ασθενή δίδονται στο φύλλο οδηγιών.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην καλσιτονίνη (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες) ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα της σύνθεσης (Βλέπε 6.1 Κατάλογος Εκδόχων).

Η καλσιτονίνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με υπασβεσταιμία.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πριν από την έναρξη της αγωγής και στην περίπτωση ρινικών ενοχλήσεων πρέπει να πραγματοποιηθεί εξέταση της ρινός. Σε περίπτωση σοβαρής εξέλκωσης του ρινικού βλενογόνου (π.χ. διείσδυση κάτω από το βλενογόνο ή συσχετισμός με βαριά αιμορραγία), η ενδορινική καλσιτονίνη πρέπει να διακοπεί. Στην περίπτωση ήπιας εξέλκωσης, η θεραπευτική αγωγή πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι την ίαση.

Επειδή η καλσιτονίνη είναι πεπτίδιο, υπάρχει η πιθανότητα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων και σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδορινική καλσιτονίνη, έχουν αναφερθεί αλλεργικού τύπου αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων αναφυλακτικής καταπληξίας. Σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία ευαισθησίας στην καλσιτονίνη θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια δερματικής δοκιμασίας πριν την αγωγή τους με καλσιτονίνη.

Το έκδοχο χλωριούχο βενζαλκόνιο είναι ερεθιστικό και μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του ρινικού βλενογόνου (ειδικά για τη χώρα).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις της ενδορινικής καλσιτονίνης σολομού με άλλα φάρμακα.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Επειδή η ενδορινική καλσιτονίνη ενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε έγκυες γυναίκες ή θηλάζουσες μητέρες. Γι' αυτόν το λόγο, η ενδορινική καλσιτονίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτές τις ασθενείς. Εντούτοις, μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση. Στα ζώα φαίνεται ότι η καλσιτονίνη σολομού δεν διέρχεται το φραγμό του πλακούντα.

Δεν είναι γνωστό εάν η ουσία απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Στα ζώα, η καλσιτονίνη σολομού έχει δείχθει ότι μειώνει τη γαλουχία και ότι απεκκρίνεται στο γάλα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ενδορινικής καλσιτονίνης στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών. Η ενδορινική καλσιτονίνη μπορεί να προκαλέσει παροδική ζάλη (βλέπε 4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες) που μπορεί να μειώσει τις αντιδράσεις του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει γι' αυτόν το λόγο να προειδοποιούνται, ότι μπορεί να παρουσιασθεί παροδική ζάλη, ώστε να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανές

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορίες βάσει συχνότητας:

Πολύ συχνές (>1/10, συνήθεις (>1/100, <1/10), ασυνήθεις (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

##### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

*Συνήθεις:* Ναυτία, διάρροια, κοιλιακός πόνος.

*Ασυνήθεις:* έμετος

##### **Αγγειακές διαταραχές**

*Συνήθεις:* έζαση

*Ασυνήθεις:* υπέρταση

##### **Αναπνευστικές διαταραχές**

*Πολύ συχνές:* ρινίτιδα (συμπεριλαμβανομένης ξηράς μύτης, ρινικού οιδήματος, ρινικής συμφόρησης, πταρμού, αλλεργικής ρινίτιδας), μη εξειδικευμένα συμπτώματα από τη μύτη (π.χ. ερεθισμός της ρινικής διόδου, βλατιδώδες εξάνθημα, παρωσμία, ερύθημα, εκδορά).

*Συνήθεις:* ελκωτική ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, επίσταξη, φαρυγγίτιδα

*Ασυνήθεις:* βήχας

Αυτά τα συμβάματα είναι γενικά ήπια (στο 80% περίπου των αναφορών) και απαιτούν διακοπή της αγωγής σε λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων

##### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

*Συνήθεις:* ζάλη, πονοκέφαλος, δυσγευσία

### **Διαταραχές των αισθητηρίων οργάνων**

*Ασνήθειες:* Διαταραχή της όρασης

### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού:**

*Ασνήθειες:* οίδημα (οίδημα προσώπου, περιφερικό οίδημα και ανά σάρκα)

### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

*Ασνήθειες:* αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις, εξάνθειες, οίδημα (οίδημα προσώπου, περιφερικό οίδημα και ανά σάρκα), υπέρταση, αρθραλγία και κνησμός.

*Πολύ σπάνιες:* αλλεργικές και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις όπως ταχυκαρδία, υπόταση, κυκλοφορική καταπληξία και αναφυλακτικό σοκ.

### **Εξετάσεις:**

*Σπάνιες:* ανάπτυξη αντισωμάτων που αδρανοποιούν την καλσιτονίνη. Η ανάπτυξη αυτών των αντισωμάτων δεν σχετίζεται συνήθως με την απώλεια της κλινικής αποτελεσματικότητας, αν και η παρουσία τους σε μικρό ποσοστό ασθενών μετά από μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις καλσιτονίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ανταπόκριση στο προϊόν. Η παρουσία αντισωμάτων φαίνεται να μη συσχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις οι οποίες είναι σπάνιες. Η ρύθμιση προς τα κάτω των υποδοχέων της καλσιτονίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη κλινική ανταπόκριση σε μικρό ποσοστό ασθενών μετά από μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις.

### **Γενικές διαταραχές**

*Συνηθείς:* κόπωση

*Ασνήθειες:* νόσος παρόμοια της γρίπης

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Ναυτία, έμετος, εξάνθειες και ζάλη είναι γνωστό ότι είναι δοσοεξαρτώμενα συμπτώματα όταν η καλσιτονίνη χορηγείται παρεντερικά. Έχουν χορηγηθεί εφ'άπαξ δόσεις (μέχρι 10 000 IU) της ενέσιμης καλσιτονίνης σολομού χωρίς ανεπιθύμητες αντιδράσεις άλλες από τη ναυτία και τον έμετο, καθώς και την επίταση των φαρμακολογικών δράσεων. Τέτοια συμβάμματα επομένως θα πρέπει να είναι αναμενόμενο να εμφανισθούν με την υπέρβαση της δοσολογίας της ενδορινικής καλσιτονίνης. Εντούτοις, η ενδορινική καλσιτονίνη χορηγούμενη ως εφ'άπαξ δόση έως και 1600 IU αλλά και έως 800 I.U. ημερησίως επί τρεις ημέρες δεν προκάλεσε καμιά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Η αγωγή πρέπει να είναι συμπτωματική όταν εμφανισθούν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιπαραθυροειδής ορμόνη, κωδικός ATC: H05BA01 (καλσιτονίνη σολομού).

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η καλσιτονίνη σολομού είναι μία ορμόνη με επίδραση στο ασβέστιο, η οποία αναστέλλει την οστική απορρόφηση με άμεση δράση στους οστεοκλάστες. Αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα μέσω των ειδικών της υποδοχέων, η καλσιτονίνη σολομού μειώνει την οστική απορρόφηση.

Η καλσιτονίνη σολομού μειώνει σημαντικά τον ρυθμό της οστικής απορρόφησης σε καταστάσεις με αυξημένο ρυθμό οστικής απορρόφησης όπως στην οστεοπόρωση.

Η απουσία ελλειμμάτων εναπόθεσης μεταλλικών αλάτων με την καλσιτονίνη έχει αποδειχθεί με ιστομορφομετρικές μελέτες των οστών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα.

Σε φαρμακολογικές μελέτες, η καλσιτονίνη σολομού φαίνεται να έχει αναλγητική δράση σε ζωϊκά μοντέλα.

Η ενδορινική καλσιτονίνη προκαλεί κλινικά σχετική βιολογική ανταπόκριση στον άνθρωπο, όπως φαίνεται από την αύξηση της απέκκρισης ασβεστίου, φωσφόρου και νατρίου στα ούρα (μείωση της επαναπρόσληψής τους στα νεφρικά σωληνάκια) και την μείωση της απέκκρισης υδροξυπρολίνης στα ούρα. Η μακροχρόνια χορήγηση ενδορινικής καλσιτονίνης μειώνει σημαντικά τους βιοχημικούς δείκτες της οστικής ανακατασκευής όπως τα C-τελοπεπτίδια του ορού (CTX) και τα σκελετικά ισοένζυμα της αλκαλικής φωσφατάσης.

Η ενδορινική καλσιτονίνη έχει ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική αύξηση, της τάξης του 1-2%, της Οστικής Πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, η οποία είναι εμφανής από το 1<sup>ο</sup> έτος και διατηρείται έως και 5 έτη. Η BMD για το ισχίο διατηρείται σταθερή.

Σε μία μελέτη 5 ετών σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (μελέτη PROOF), η χορήγηση 200 IU ενδορινικής καλσιτονίνης σολομού είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 33% του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης σπονδυλικών καταγμάτων. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης σπονδυλικών καταγμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αγωγή μόνο με βιταμίνη D και ασβέστιο) για όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ημερήσιες δόσεις 200 IU ήταν 0,67 (95% CI: 0.47-0.97). Ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων κατά τη διάρκεια των 5 χρόνων μειώθηκε από 25,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 17,8% στην ομάδα των 200 IU. Δεν έχει αποδειχθεί μείωση των καταγμάτων του ισχίου. Η συνιστώμενη δοσολογία της ενδορινικής καλσιτονίνης για τη θεραπεία της εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης είναι 200 IU μια φορά την ημέρα. Οι υψηλότερες δοσολογίες δεν ήταν πιο αποτελεσματικές.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της καλσιτονίνης σολομού που χορηγείται ενδορινικά είναι δύσκολο να αξιολογηθούν ποσοτικά εξαιτίας της ανεπαρκούς ευαισθησίας και της μη σίγουρης ειδικότητας των διαθέσιμων ανοσολογικών δοκιμασιών που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες οι οποίες έχουν διεξαχθεί έως σήμερα. Η βιοδιαθεσιμότητα μίας δόσης 200 I.U. που έχει χορηγηθεί παρεντερικά κυμαίνεται από 2 έως 15%. Η ενδορινική καλσιτονίνη απορροφάται ταχέως μέσω του ρινικού βλεννογόνου και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός της πρώτης ώρας από τη χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της έχει υπολογιστεί ότι είναι περίπου 16 έως 43 λεπτά και κατά τη πολλαπλή χορήγηση δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις συσσώρευσης. Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα στο αίμα (όπως αποδεικνύεται από την αύξηση στο AUC) αλλά η σχετική βιοδιαθεσιμότητα δεν αυξάνεται. Όπως και στην περίπτωση άλλων πολυπεπτιδικών ορμονών, η παρακολούθηση των επιπέδων της καλσιτονίνης σολομού στο πλάσμα δεν έχει ιδιαίτερη αξία διότι τα επίπεδα αυτά δεν αντιπροσωπεύουν άμεσα την θεραπευτική ανταπόκριση. Έτσι, η δράση της καλσιτονίνης πρέπει να αξιολογείται με τη χρήση κλινικών παραμέτρων δραστηριότητας.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι της τάξης του 30 με 40%.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συμβατικές μακροχρόνιες μελέτες τοξικότητας, αναπαραγωγής και μεταλλαξιγένεσης διεξήχθησαν σε πειραματόζωα. Επιπρόσθετα η ανεκτικότητα στη μύτη διερευνήθηκε σε σκύλους και πιθήκους.

Η καλσιτονίνη σολομού στερείται εμβρυοτοξικής, τερατογόνου και μεταλλαξιογόνου δράσης. Η καθημερινή ενδορινική χορήγηση υψηλών δόσεων ενός σκευάσματος καλσιτονίνης που περιείχε 0.01% χλωριούχο βενζαλκόνιο επί 26 εβδομάδες ήταν καλά ανεκτή από τους πιθήκους.

Αναφέρθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενωμάτων της υπόφυσης σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνθετική καλσιτονίνη σολομού για 1 χρόνο. Η επίδραση αυτή θεωρείται ειδική με το είδος και χωρίς κλινική σπουδαιότητα.



Η καλσιτονίνη σολομού δε διέρχεται τον φραγμό του πλακούντα

Σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε καλσιτονίνη κατά την περίοδο της γαλουχίας παρατηρήθηκε καταστολή της παραγωγής γάλακτος. Η καλσιτονίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

**6.2 Ασυμβατότητες**

**6.3 Διάρκεια ζωής**

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

**6.6 Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού <και απόρριψη>**

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

{Όνομα και διεύθυνση}

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

## **ΕΝΔΟΠΙΝΙΚΗ ΕΛΚΑΤΟΝΙΝΗ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{Επινοηθείσα ονομασία του προϊόντος <περιεκτικότητα> <φαρμακοτεχνική μορφή>}

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Elcatonin είναι ένα ανάλογο της καλσιτονίνης της εγχέλυος (χελιού)

Ειδικά για τη χώρα.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης για τη μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων. Δεν έχει αποδειχθεί η μείωση των καταγμάτων του ισχίου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση της ενδορρινικής καλσιτονίνης για τη θεραπεία της εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης είναι 80 IU μια φορά την ημέρα. Η χρήση της ενδορρινικής καλσιτονίνης συνιστάται σε συνδυασμό με μια επαρκή λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται μακροχρόνια (βλ. 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες).

### Χρήση σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια

Εκτεταμένη εμπειρία με τη χρήση της ενδορρινικής καλσιτονίνης σε ηλικιωμένους δεν έδειξε μειωμένη ανοχή ή ανάγκη για τροποποίηση της δοσολογίας. Το ίδιο ισχύει σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία

### Χρήση σε παιδιά

Επειδή η ενδορρινική καλσιτονίνη ενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χρήση της σε παιδιά δεν είναι κατάλληλη.

### Σημείωση

Οι πλήρεις οδηγίες για τη χρήση του φαρμάκου από τον ασθενή δίδονται στο φύλλο οδηγιών στη συσκευασία.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην καλσιτονίνη (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες) ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα της σύνθεσης (βλέπε 6.1 Κατάλογος Εκδόχων).

Η καλσιτονίνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με υπασβεστιαμία.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πριν από την έναρξη της αγωγής να προηγείται ρινική εξέταση και στην περίπτωση ρινικών διαταραχών, η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά. Σε περίπτωση σοβαρής εξέλκωσης του ρινικού βλεννογόνου (π.χ. διείσδυση κάτω από το βλεννογόνο ή συσχετισμός με βαριά αιμορραγία), η

ενδορρινική καλσιτονίνη πρέπει να διακόπτεται. Στην περίπτωση ήπιας εξέλκωσης, η θεραπευτική αγωγή πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι την ίαση.

Επειδή η καλσιτονίνη είναι πεπτίδιο, υπάρχει η πιθανότητα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων και σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδορρινική καλσιτονίνη, έχουν αναφερθεί αλλεργικού τύπου αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων αναφυλακτικής καταπληξίας. Σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία ευαισθησίας στην καλσιτονίνη, θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια δερματικής δοκιμασίας πριν την αγωγή τους με καλσιτονίνη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις της ενδορρινικής ελκατονίνης με άλλα φάρμακα.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Επειδή η ενδορρινική καλσιτονίνη ενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε έγκυες γυναίκες ή θηλάζουσες μητέρες. Γι' αυτόν το λόγο, η ενδορρινική καλσιτονίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτές τις ασθενείς. Εντούτοις, μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση. Στα ζώα φαίνεται ότι η ελκατονίνη δεν διέρχεται το φραγμό του πλακούντα.

Δεν είναι γνωστό εάν η ουσία απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Επομένως, δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά την διάρκεια της θεραπείας.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ενδορρινικής καλσιτονίνης στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών. Η ενδορρινική καλσιτονίνη μπορεί να προκαλέσει παροδική ζάλη (βλέπε 4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες) που μπορεί να μειώσει τις αντιδράσεις του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει γι' αυτόν το λόγο να προειδοποιούνται, ότι μπορεί να παρουσιασθεί παροδική ζάλη, ώστε να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανές

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με ελκατονίνη, είναι όμοιες προς αυτές που έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση καλσιτονίνης σολωμού.

Κατηγορίες βάσει συχνότητας:

Πολύ συχνές (>1/10, συνήθεις (>1/100, <1/10), ασυνήθεις (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

##### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

*Συνήθεις:* Ναυτία, διάρροια, κοιλιακός πόνος.

*Ασυνήθεις:* έμετος

##### **Αγγειακές διαταραχές**

*Συνήθεις:* έξαψη

*Ασυνήθεις:* υπέρταση

##### **Αναπνευστικές διαταραχές**

*Πολύ συχνές:* ρινίτιδα (συμπεριλαμβανομένης ξηράς μύτης, ρινικού οιδήματος, ρινικής συμφόρησης, πταρμού, αλλεργικής ρινίτιδας), μη εξειδικευμένα συμπτώματα από τη μύτη (π.χ. ερεθισμός της ρινικής διόδου, βλατιδώδες εξάνθημα, παρωσμία, ερύθημα, εκδορά).

*Συνήθεις:* ελκωτική ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, επίσταξη, φαρυγγίτιδα

*Ασυνήθεις:* βήχας

Αυτά τα συμβάμματα είναι γενικά ήπια (στο 80% περίπου των αναφορών) και σε λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων απαιτούν διακοπή της αγωγής

##### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

*Συνήθειες:* ζάλη, πονοκέφαλος, δυσγευσία

#### **Διαταραχές των αισθητηρίων οργάνων**

*Ασυνήθειες:* Διαταραχή της όρασης

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού:**

*Ασυνήθειες:* οίδημα (οίδημα προσώπου, περιφερικό οίδημα και ανά σάρκα)

#### **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος**

*Συνήθειες:* μυοσκελετικοί πόνοι

*Ασυνήθειες:* αρθραλγίες

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

*Ασυνήθειες:* αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις, εξάψεις, οίδημα (οίδημα προσώπου, περιφερικό οίδημα και ανά σάρκα), υπέρταση, αρθραλγία και κνησμός.

*Πολύ σπάνιες:* αλλεργικές και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις όπως ταχυκαρδία, υπόταση, κυκλοφορική καταπληξία και αναφυλακτικό σοκ.

#### **Εξετάσεις:**

*Σπάνιες:* ανάπτυξη αντισωμάτων που αδρανοποιούν την καλσιτονίνη. Η ανάπτυξη αυτών των αντισωμάτων δεν σχετίζεται συνήθως με την απώλεια της κλινικής αποτελεσματικότητας, αν και η παρουσία τους σε μικρό ποσοστό ασθενών μετά από μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις καλσιτονίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ανταπόκριση στο προϊόν. Η παρουσία αντισωμάτων φαίνεται να μη συσχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις οι οποίες είναι σπάνιες. Η ρύθμιση προς τα κάτω των υποδοχέων της καλσιτονίνης μπορεί επίσης να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη κλινική ανταπόκριση σε μικρό ποσοστό ασθενών μετά από μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις.

#### **Γενικές διαταραχές**

*Συνήθειες:* κόπωση

*Ασυνήθειες:* συμπτώματα γρίπης

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Ναυτία, έμετος, εξάψεις και ζάλη είναι γνωστό ότι είναι δοσοεξαρτώμενα συμπτώματα όταν η καλσιτονίνη χορηγείται παρεντερικά. Εντούτοις, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Εάν εμφανισθούν συμπτώματα υπερδοσολογίας, η θεραπεία είναι συμπτωματική.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιπαραθυρεοειδής ορμόνη, κωδικός ATC: H05BA01 (ελκατονίνη).

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η καλσιτονίνη είναι μία ορμόνη με επίδραση στο ασβέστιο, η οποία αναστέλλει την οστική απορρόφηση με άμεση δράση στους οστεοκλάστες. Αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα μέσω των ειδικών της υποδοχέων, η καλσιτονίνη μειώνει την οστική απορρόφηση.

Η καλσιτονίνη μειώνει σημαντικά τον ρυθμό της οστικής απορρόφησης σε καταστάσεις με αυξημένες τιμές οστικής απορρόφησης όπως στην οστεοπόρωση.

Η απουσία ελλειμμάτων εναπόθεσης μεταλλικών αλάτων με την καλσιτονίνη έχει αποδειχθεί με ιστομορφομετρικές μελέτες των οστών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα.

Σε φαρμακολογικές μελέτες, η καλσιτονίνη φαίνεται να έχει αναλγητική δράση σε ζωικά μοντέλα.

Η ενδορρινική καλσιτονίνη προκαλεί κλινικά σχετική βιολογική ανταπόκριση στον άνθρωπο, όπως φαίνεται από την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου, φωσφόρου και νατρίου (με μείωση της

επαναπρόσληψής τους στα νεφρικά σωληνάρια) και με μείωση της ουρικής απέκκρισης της υδροξυπρολίνης. Η μακροχρόνια χορήγηση ενδορρινικής καλσιτονίνης μειώνει σημαντικά τους βιοχημικούς δείκτες του ρυθμού της οστικής απορρόφησης όπως τα C-τελοπεπτιδία του ορού (sCTX) και τα σκελετικά ισοένζυμα της αλκαλικής φωσφατάσης.

Η ενδορρινική καλσιτονίνη έχει ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική αύξηση, της τάξης του 1-2%, της Οστικής Πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, η οποία είναι εμφανής από το 1<sup>ο</sup> έτος και διατηρείται έως και 5 έτη. Η BMD για το ισχίο διατηρείται σταθερή.

Σε μία μελέτη 5 ετών σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (μελέτη PROOF), η χορήγηση 200 IU ενδορρινικής καλσιτονίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 33% του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης σπονδυλικών καταγμάτων. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης σπονδυλικών καταγμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αγωγή μόνο με βιταμίνη D και ασβέστιο) για όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ημερήσιες δόσεις 200 IU ήταν 0,67 (95% CI: 0.47-0.97). Ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων κατά τη διάρκεια των 5 χρόνων μειώθηκε από 25,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 17,8% στην ομάδα των 200 IU. Δεν έχει αποδειχθεί μείωση των καταγμάτων του ισχίου.

Η συνιστώμενη δοσολογία της ελκατονίνης για τη θεραπεία της εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης είναι 80 IU μια φορά την ημέρα. Οι υψηλότερες δοσολογίες δεν ήταν πιο αποτελεσματικές.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ενδορρινικά χορηγούμενης καλσιτονίνης είναι δύσκολο να αξιολογηθούν ποσοτικά εξαιτίας της ανεπαρκούς ευαισθησίας και των μη ασφαλών εξειδικευμένων διαθέσιμων ανοσολογικών δοκιμασιών που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες οι οποίες έχουν διεξαχθεί έως σήμερα. Η βιοδιαθεσιμότητα μίας δόσης 40 I.U. που έχει χορηγηθεί παρεντερικά κυμαίνεται από 45 έως 53%. Η ενδορρινική καλσιτονίνη απορροφάται ταχέως μέσω του ρινικού βλεννογόνου και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός της πρώτης ώρας από τη χορήγηση. Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα στο αίμα (όπως αποδεικνύεται από την αύξηση στο AUC) αλλά η σχετική βιοδιαθεσιμότητα δεν αυξάνεται. Όπως και στην περίπτωση άλλων πολυπεπτιδικών ορμονών, η παρακολούθηση των επιπέδων της ελκατονίνης στο πλάσμα δεν έχει ιδιαίτερη αξία διότι τα επίπεδα αυτά δεν αντιπροσωπεύουν άμεσα την θεραπευτική ανταπόκριση. Έτσι, η δράση της καλσιτονίνης πρέπει να αξιολογείται με τη χρήση κλινικών παραμέτρων δραστηριότητας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Συμβατικές μακροχρόνιες μελέτες τοξικότητας, αναπαραγωγής και μεταλλαξογένεσης διεξήχθησαν σε πειραματόζωα. Επιπρόσθετα η ρινική ανοχή διερευνήθηκε σε σκύλους και επίμους.

Η ελκατονίνη στερείται εμβρυοτοξικής, τερατογόνου και μεταλλαξιογόνου δράσης. Η καθημερινή ενδορρινική χορήγηση υψηλών δόσεων σκευάσματος ελκατονίνης που περιείχε 2% γλυκορριζινικό αμμόνιο επί 12 εβδομάδες ήταν καλά ανεκτή από τους σκύλους και επίμους.

Η καλσιτονίνη σολωμού δεν διέρχεται τον φραγμό του πλακούντα.

Σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε καλσιτονίνη κατά την περίοδο της γαλουχίας παρατηρήθηκε καταστολή της παραγωγής γάλακτος. Οι καλσιτονίνες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

### **6.2 Ασυμβατότητες**

**6.3 Διάρκεια ζωής**

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

**6.6 Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού <και απόρριψη>**

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

{Όνομα και διεύθυνση}

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**