

### **LIITE III**

#### **VALMISTEYHTEENVETO**

**Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli kalsitoniinia sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 31 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.**

**Tekstiä ei tämän jälkeen päivitetä EMEAn toimesta eikä se sen vuoksi välttämättä vastaa tämänhetkisiä tekstejä.**

**INJEKTOITAVA LOHEN KALSITONIINI**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{(Kauppa)nimi <vahvuus> <lääkemuoto>}

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yrityskohtainen.

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kalsitoniini on tarkoitettu:

- Äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäisemiseen, kuten potilaille joilla on viimeaikaisia osteoporoottisia murtumia
- Pagetin taudin hoitoon
- Maligniteettiin liittyvän hyperkalsemian hoitoon

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annettavaksi ihon alle, lihakseen tai infuusiona laskimoon (tuotekohtainen) 18-vuotiaille ja sitä vanhemmille.

Lohen kalsitoniini voidaan annostella juuri ennen nukkumaanmenoa etenkin hoidon alkuvaiheessa ilmenevien pahoinvointi- ja oksentelukohtausten ilmaantuvuuden pienentämiseksi..

*Akuutin luukadon ehkäisy:*

Suosittu annos on 100 IU vuorokaudessa tai 50 IU kahdesti vuorokaudessa 2 - 4 viikon ajan, annettuna ihon alle tai lihakseen. Annosta voidaan pienentää annokseen 50 IU vuorokaudessa immobilisaation päätyttyä. Hoitoa tulee jatkaa, kunnes potilas on täysin liikuntakykyinen.

*Pagetin tauti:*

Suosittu annos on 100 IU vuorokaudessa annettuna ihon alle tai lihakseen. Kliinistä ja biokemiallista kehitystä on kuitenkin saavutettu vähimmäisannoksella 50 IU kolme kertaa viikossa. Annos on sovitettava jokaisen potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Hoidon kesto riippuu hoidon käyttötarkoituksesta ja potilaan vasteesta. Kalsitoniinin vaikutusta voidaan seurata mittaamalla soveltuvia luun uudelleenmuodostuksen markkereita, kuten seerumin alkalista fosfataasia tai virtsan hydroksiproliinia tai deoksiipyridinoliinia. Annosta voidaan vähentää, kun potilaan tila on kohentunut.

*Maligniteettiin liittyvä hyperkalsemia:*

Suosittu aloitusannos on 100 IU joka 6. - 8. tunti ihonalaisena tai lihaksensisäisenä injektiona. Lohen kalsitoniini voidaan antaa myös laskimonsisäisenä injektiona edeltävän rehydrataation jälkeen.

Jos yhden tai kahden päivän kuluessa ei saavuteta tyydyttävää hoitovastetta, voidaan annosta suurentaa enintään annokseen 400 IU joka 6. - 8. tunti. Vakavissa tai hätätilanteissa voidaan antaa laskimoinfuusiona korkeintaan 10 IU/painokilo laimennettuna 500 ml:n 0,9 % w/v natriumkloridiliuokseen vähintään kuusi tuntia kestäväenä infuusiona.

Käyttö vanhuksille, käyttö maksan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä  
Kokemus kalsitoniinin käytöstä vanhuksille ei ole viitannut siihen, että siedettävyyttä tällä potilasryhmällä olisi huonompi tai että annosmuutoksia tarvittaisiin. Sama koskee potilaita, joilla on muuttunut maksan toiminta. Metabolinen puhdistuma on paljon hitaampaa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, kuin terveillä koehenkilöillä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä (ks. kohta 5.2).

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Kalsitoniini on vasta-aiheinen myös potilaille, joilla on hypokalsemia.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Koska kalsitoniini on peptidi, on systeeminen allerginen reaktio mahdollinen. Kalsitoniinia käyttävillä potilailla on raportoitu yliherkkyystyyppejä reaktioita, mukaan lukien yksittäisiä tapauksia anafylaktista shokkia. Tällaiset reaktiot tulee erottaa yleisestä tai paikallisesta punoituksesta, joka on kalsitoniinin tavallinen ei-allerginen vaikutus (ks. 4.8). Potilaille, joiden epäillään olevan yliherkkiä kalsitoniinille, tulee tehdä ihostesti ennen hoidon aloittamista.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kalsitoniinin annostelun jälkeen seerumin kalsiumpitoisuus saattaa tilapäisesti laskea normaalin pitoisuuden alapuolelle etenkin hoidon aloituksen yhteydessä potilailla, joilla on todettu epätavallisen voimakas luun vaihtuvuus. Vaikutus heikkenee osteoklastien aktiivisuuden vähentyessä. Erityistä varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa niiden potilaiden hoidossa, jotka käyttävät samanaikaisesti sydänglykosideja tai kalsiumkanavan salpaajia. Näiden lääkeaineiden annostusta saatetaan joutua muuttamaan, sillä solujen elektrolyyttipitoisuuksien muutokset voivat vaikuttaa niiden tehoon.

Kalsitoniinin käyttö yhdessä bisfonaattien kanssa saattaa aiheuttaa additiivisen kalsiumia vähentävän vaikutuksen.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Kalsitoniinia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Kalsitoniinia tulee käyttää raskauden aikana vain siinä tapauksessa, että lääkäri katsoo käytön ehdottoman tärkeäksi.

Lääkeaineen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Eläimillä lohien kalsitoniinin on osoitettu vähentävän maidon eritystä ja erittyvän maitoon eläimillä (ks. 5.3). Siksi imetystä ei suositeta hoidon aikana (ks. 4.4).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Injektoitavan kalsitoniinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Injektoitava kalsitoniini saattaa aiheuttaa ohimenevää huimausta (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), joka voi heikentää potilaan reaktiokykyä. Potilaita on siksi varoitettava siitä, että ohimenevää huimausta saattaa esiintyä, jolloin heidän ei tulisi kuljettaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Esiintymisarvio:

Erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, <1/100); harvinainen (>1/10 000, <1/1000); erittäin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit.

#### **Maha-suolikanavan häiriöt**

Erittäin yleiset: Pahoinvointi, johon saattaa liittyä oksentelua, havaitaan noin 10 %:lla kalsitoniinihoitoa saaneista potilaista. Vaikutus on huomattavampi hoidon aloituksen yhteydessä ja tavallisesti lievenee tai häviää jatkuvan hoidon tai annoksen pienentämisen myötä. Pahoinvointilääkitystä voidaan antaa tarvittaessa. Pahoinvointi/oksentelu on harvinaisempaa, jos injektio annetaan iltaisin ja aterian jälkeen.

*Melko harvinaiset:* ripuli

#### **Verisuonistohäiriöt**

*Erittäin yleiset:* Ihon punoitus (kasvojen tai ylävartalon). Tämä ei ole allerginen reaktio, vaan johtuu farmakologisesta vaikutuksesta, ja havaitaan tavallisesti 10 - 20 minuuttia annostelun jälkeen.

#### **Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila**

*Melko harvinaiset:* paikallisia tulehdusreaktioita ihonalaisen tai lihaksensisäisen injektion pistoskohdassa.

#### **Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt**

*Melko harvinaiset:* ihottuma

#### **Hermojärjestelmän häiriöt**

*Melko harvinaiset:* metallin maku suussa; heitehuimaus

#### **Munuais- ja virtsatiehäiriöt**

*Melko harvinaiset:* diureesi

#### **Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt**

*Harvinaiset:* Potilailla, joilla on todettu voimakas luun uudelleenmuodostus (Pagetin tauti ja nuoret potilaat) saattaa ilmetä tavallisesti oireetonta ohimenevää kalsiumpitoisuuden pienenemistä 4 - 6 tuntia annostelun jälkeen.

#### **Tutkimukset**

*Harvinaiset:* Kalsitoniinille kehittyy harvoin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden kehittymiseen ei yleensä liity kliinisen vasteen menetys, vaikka niiden ilmeneminen pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen kalsitoniinihoidon seurauksena saattaa aiheuttaa vasteen heikkenemisen valmisteelle. Vasta-aineiden esiintymisellä ei näytä olevan yhteyttä allergisiin reaktioihin, jotka ovat harvinaisia. Kalsitoniinireseptorien toiminnan heikkeneminen (down-regulation) saattaa myös olla syynä kliinisen vasteen heikkenemiselle pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen hoidon seurauksena.

#### **Immuunijärjestelmän häiriöt**

*Erittäin harvinaiset:* vakavat yliherkkyystyyppiset reaktiot, kuten bronkospasmit, kielen ja kurkun turpoaminen, sekä yksittäisiä tapauksia anafylaksiaa.

### **4.9 Yliannostus**

Pahoinvoinnin, oksentelun, punoituksen ja huimauksen tiedetään olevan annosriippuvaisia annettaessa kalsitoniinia parenteraalisesti. Lohen kalsitoniinia on annettu parenteraalisina kerta-annoksina (enimmillään 10 000 IU), jolloin ei ole havaittu muita haittavaikutuksia kuin pahoinvointi ja oksentelu, sekä farmakologisten vaikutusten pahenemista.

Jos yliannostuksen oireita ilmenee, tulee hoidon olla oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät hormonit, ATC-koodi: H05BA01 (lohen kalsitoniini).

Synteettisten ja rekombinanttideptidien farmakologiset ominaisuudet on osoitettu laadullisesti ja määrällisesti yhdenmukaisiksi.

## 5.1 Farmakodynamiikka

Kalsitoniini on kalsiotrooppinen hormoni, joka estää luun resorptiota vaikuttamalla suoraan osteoklasteihin. Estämällä osteoklastien aktiivisuutta spesifisten reseptoriensa kautta lohen kalsitoniini vähentää luun resorptiota. Farmakologisissa tutkimuksissa kalsitoniinilla on osoitettu eläinmalleissa olevan analgeettista vaikutusta.

Kalsitoniini vähentää merkittävästi luun vaihtuvuutta sairauksissa, joihin liittyy suurentunut luun resorptionopeus, kuten Pagetin tauti ja akuutista immobilisaatiosta johtuva äkillinen luukato.

Mineralisaatiopuutosten puuttuminen kalsitoniinin käytön yhteydessä on osoitettu luun histomorfometrisissä tutkimuksissa sekä ihmisillä että eläimillä.

Luun resorption väheneminen arvioituna virtsaan erittyvien hydroksiproliin ja deoksiipyridinoliinin määrien pienenemisenä kalsitoniinihoidon seurauksena on havaittu sekä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä että luustohäiriöitä sairastavilla potilailla, mukaan lukien Pagetin tautia ja osteoporoosia sairastavat potilaat.

Kalsitoniinin kalsiumpitoisuutta pienentävä vaikutus aiheutuu sekä luusta solunulkoiseen nesteeseen irtoavan kalsiumin määrän pienentymisestä että kalsiumin tubulaarisen takaisinimeytymisen estymisestä munuaisissa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### **Yleistiedot vaikuttavasta aineesta**

Lohen kalsitoniini imeytyy ja eliminoituu nopeasti.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan ensimmäisen tunnin kuluessa annostelusta.

Eläinkokeissa on osoitettu, että parenteraalisesti annettu kalsitoniini metaboloituu lähinnä munuaisissa tapahtuvan proteolyysin seurauksena. Metaboliiteilla ei ole kalsitoniinille tyypillistä biologista aktiivisuutta.

Ihmiselle ihon alle tai lihakseen annetun injektion biologinen hyötyosuus on suuri, ja samankaltainen molempien antotapojen yhteydessä (71 % ja 66 %).

Kalsitoniinin imeytymisen puoliintumisaika on 10 - 15 minuuttia ja eliminaation puoliintumisaika 50 - 80 minuuttia. Lohen kalsitoniini hajoaa pääsääntöisesti ja lähes yksinomaan munuaisissa, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivisia molekyylifragmenteja. Metabolinen puhdistuma on siksi paljon hitaampaa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta kuin terveillä koehenkilöillä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä.

Kalsitoniinista 30 - 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

### **Ominaisuudet potilaalla**

Ihon alle annetun kalsitoniiniannoksen ja plasman huippupitoisuuden välillä on yhteys. Annettaessa kalsitoniinia parenteraalisesti 100 IU, plasman huippupitoisuus on noin 200 - 400 pg/ml. Suurempien veren kalsitoniinipitoisuuksien yhteydessä pahoinvoinnin ja oksentelun ilmaantuvuus saattaa olla suurempi.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä on tehty tavanomaisia pitkäaikaisia toksisuus-, lisääntymis-, mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia. Lohen kalsitoniinilla ei ole embryotoksista, teratogeenista eikä mutageenista vaikutusta.

Aivolisäkekasvainten ilmaantuvuuden on raportoitu suurenevan rotilla, joille on annettu synteettistä lohen kalsitoniinia yhden vuoden ajan. Vaikutusta pidetään lajikohtaisena, eikä sillä ole kliinistä merkitystä.

Lohen kalsitoniini ei läpäise istukkaa.

Imettäville eläimille annetun kalsitoniinin on havaittu vähentävän maidon eritystä. Kalsitoniini erittyy maitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

### **6.3 Kestoaika**

### **6.4 Säilytys**

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- <sekä hävittämis> ohjeet**

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

{Nimi ja osoite}

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**INJEKTOITAVA IHMISEN KALSITONIINI**



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{Kauppa(nimi) <vahvuus> <lääkemuoto>}

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yrityskohtainen.

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (yrityskohtainen).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kalsitoniini on tarkoitettu:

- Äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäisemiseen, kuten potilaille joilla on viimeaikaisia osteoporoottisia murtumia
- Pagetin taudin hoitoon
- Maligniteettiin liittyvän hyperkalsemian hoitoon

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annettavaksi ihon alle, lihakseen tai infuusiona laskimoon (tuotekohtainen) 18-vuotiaille ja sitä vanhemmille.

Ihmisen kalsitoniini voidaan annostella juuri ennen nukkumaanmenoa etenkin hoidon alkuvaiheessa ilmenevien pahoinvointi- ja oksentelukohtausten ilmaantuvuuden pienentämiseksi.

#### *Akuutin luukadon ehkäisy:*

Suosittu annos on 0,5 mg vuorokaudessa tai 0,25 mg kahdesti vuorokaudessa 2 - 4 viikon ajan, annettuna ihon alle tai lihakseen. Annosta voidaan pienentää annokseen 0,25 mg vuorokaudessa immobilisaation päätyttyä. Hoitoa tulee jatkaa, kunnes potilas on täysin liikuntakykyinen.

#### *Pagetin tauti:*

Annos tulee sovittaa potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Sääntönä suositetaan hoidon aloittamista annoksella 0,5 mg kerran vuorokaudessa ihonalaisena tai lihaksensisäisenä injektiona useiden viikkojen ajan. Potilaan vasteesta riippuen voidaan annosta jälkeinpäin suurentaa annokseen 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa, tai pienentää ylläpitoannokseen, esim. 0,25 mg vuorokaudessa tai 0,5 mg 2 - 3 kertaa viikossa.

Ihmisen kalsitoniinin tehon arvioinnissa tulee käyttää apuna seerumin alkalisen fosfataasin pitoisuutta ja virtsaan erittyvän hydroksiproliinin määrää, jotka tulee määrittää ennen hoidon aloittamista, ensimmäisten kolmen kuukauden aikana, sekä säännöllisin väliajoin (noin 3 - 6 kuukautta) jos hoitoa on tarpeellista jatkaa. Annoksen sovittamisen tulee perustua kliiniseen ja radiologiseen tietoon sekä seerumin alkalisen fosfataasin pitoisuuden ja virtsaan erittyvän hydroksiproliinin määrän muutoksiin.

Hoidon tulee kestää vähintään kuusi kuukautta. Jos potilaan tila pahenee uudelleen hoidon keskeyttämisen jälkeen (ilmenee biokemiallisten muuttujien suurenemisena sekä oireiden ja radiologisten merkkien uusiutumisenä), on hoito aloitettava uudelleen.

*Maligniteettiin liittyvä hyperkalsemia:*

Akuuttina hoitona annetaan ihmisen kalsitoniinia 0,5 mg joka kuudes tunti hitaana laskimonsisäisenä injektiona rehydraation jälkeen.

Seerumin kalsiumpitoisuus tulee määrittää joka kuudes tunti. Hoito voidaan lopettaa 12 tunnin kuluttua siitä, kun seerumin kalsiumpitoisuus on palautunut normaalille tasolle.

Terapeuttinen vaikutus saavutetaan yleensä ensimmäisten 24 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta. Potilailla joilla ei saavuteta haluttua tulosta, annoksen suurentaminen ei pienennä lisää seerumin kalsiumpitoisuutta. Näillä potilailla seerumin kalsiumpitoisuus suurenee uudelleen muutaman päivän kuluttua hoidon keskeyttämisestä.

Käyttö vanhuksille, käyttö maksan tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä  
Kokemus kalsitoniinin käytöstä vanhuksille ei ole viitannut siihen, että siedettävyyttä tällä potilasryhmällä olisi huonompi tai että annosmuutoksia tarvittaisiin. Sama koskee potilaita, joilla on muuttunut maksan toiminta. Kalsitoniinin metabolin puhdistuma on paljon hitaampaa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, kuin terveillä koehenkilöillä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Kalsitoniini on vasta-aiheinen myös potilaille, joilla on hypokalsemia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Koska kalsitoniini on peptidi, on systeeminen allerginen reaktio mahdollinen. Kalsitoniinia käyttävillä potilailla on raportoitu yliherkkyystyypisiä reaktioita, mukaan lukien yksittäisiä tapauksia anafylaktista shokkia. Tällaiset reaktiot tulee erottaa yleisestä tai paikallisesta punoituksesta, joka on kalsitoniinin tavallinen ei-allerginen vaikutus (ks. 4.8).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kalsitoniinin annostelun jälkeen seerumin kalsiumpitoisuus saattaa tilapäisesti laskea normaalin pitoisuuden alapuolelle etenkin hoidon aloituksen yhteydessä potilailla, joilla on todettu epätavallisen voimakas luun vaihtuvuus. Vaikutus heikkenee osteoklastien aktiivisuuden vähentyessä. Erityistä varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa niiden potilaiden hoidossa, jotka käyttävät samanaikaisesti sydänglykosideja tai kalsiumkanavan salpaajia. Näiden lääkeaineiden annostusta saatetaan joutua muuttamaan, sillä solujen elektrolyyttipitoisuuksien muutokset voivat vaikuttaa niiden tehoon.

Kalsitoniinin käyttö yhdessä bisfonaattien kanssa saattaa aiheuttaa additiivisen kalsiumia vähentävän vaikutuksen.

### **4.6 Raskaus ja imetys**

Kalsitoniinia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Eläintutkimusten perusteella ei ole voitu osoittaa, ettei ihmisen kalsitoniini olisi teratogeeninen tai aiheuttaisi muita haittavaikutuksia alkion ja/tai sikiölle. Kalsitoniinia ei tule käyttää raskauden aikana muutoin kuin siinä tapauksessa, että lääkäri katsoo käytön ehdottoman tärkeäksi.

Lääkeaineen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Siksi imetystä ei suositeta hoidon aikana (ks. 4.4).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Injektoitavan kalsitoniinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Injektoitava kalsitoniini saattaa aiheuttaa ohimenevää huimausta (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), joka voi heikentää potilaan reaktiokykyä. Potilaita on siksi varoitettava siitä, että ohimenevää huimausta saattaa esiintyä, jolloin heidän ei tulisi kuljettaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Esiintymisarvio:

Erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, <1/100); harvinainen (>1/10 000, <1/1000); erittäin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit.

##### **Maha-suolikanavan häiriöt**

**Erittäin yleiset:** Pahoinvointi, johon saattaa liittyä oksentelua, havaitaan noin 10 %:lla kalsitoniinihoitoa saaneista potilaista. Vaikutus on huomattavampi hoidon aloituksen yhteydessä ja tavallisesti lievenee tai häviää jatkuvan hoidon tai annoksen pienentämisen myötä. Pahoinvointilääkitystä voidaan antaa tarvittaessa. Pahoinvointi/oksentelu on harvinaisempaa, jos injektio annetaan iltaisin ja aterian jälkeen.

*Melko harvinaiset:* ripuli

##### **Verisuonistohäiriöt**

*Erittäin yleiset:* Ihon punoitus (kasvojen tai ylävartalon). Tämä ei ole allerginen reaktio, vaan johtuu farmakologisesta vaikutuksesta, ja havaitaan tavallisesti 10 - 20 minuuttia annostelun jälkeen.

##### **Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila**

*Melko harvinaiset:* paikallisia tulehdusreaktioita ihonalaisen tai lihaksensisäisen injektion pistoskohdassa.

##### **Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt**

*Melko harvinaiset:* ihottuma

##### **Hermojärjestelmän häiriöt**

*Melko harvinaiset:* metallin maku suussa; heitehuimaus

##### **Munuais- ja virtsatiehäiriöt**

*Melko harvinaiset:* diureesi

##### **Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt**

*Harvinaiset:* Potilailla, joilla on todettu voimakas luun uudelleenmuodostus (Pagetin tauti ja nuoret potilaat) saattaa ilmetä tavallisesti oireetonta ohimenevää kalsiumpitoisuuden pienenemistä 4 - 6 tuntia annostelun jälkeen

##### **Immuunijärjestelmän häiriöt**

*Erittäin harvinaiset:* vakavat yliherkkyystyyppiset reaktiot, kuten bronkospasmit, kielen ja kurkun turpoaminen, sekä yksittäisiä tapauksia anafylaksiaa.

##### **Tutkimukset**

Neutraloivien vasta-aineiden kehittymisen riski on pieni, pitkäaikaisessakin hoidossa, koska aminohappojärjestys on identtinen ihmisen endogeenisen kalsitoniinin kanssa.

#### 4.9 Yliannostus

Pahoinvoinnin, oksentelun, punoituksen ja huimauksen tiedetään olevan annosriippuvaisia annettaessa kalsitoniinia parenteraalisesti. Yliannostustapauksia ei kuitenkaan ole raportoitu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät hormonit, ATC-koodi: H05BA01 (synteettinen ihmisen kalsitoniini).

## 5.1 Farmakodynamiikka

Kalsitoniini on kalsiotrooppinen hormoni, joka estää luun resorptiota vaikuttamalla suoraan osteoklasteihin. Estämällä osteoklastien aktiivisuutta spesifisten reseptoriensa kautta lohen kalsitoniini vähentää luun resorptiota. Farmakologisissa tutkimuksissa kalsitoniinilla on osoitettu eläinmalleissa olevan analgeettista vaikutusta.

Kalsitoniini vähentää merkittävästi luun vaihtuvuutta sairauksissa, joihin liittyy suurentunut luun resorptionopeus, kuten Pagetin tauti ja akuutista immobilisaatiosta johtuva äkillinen luukato.

Mineralisaatiopuutosten puuttuminen kalsitoniinin käytön yhteydessä on osoitettu luun histomorfometrisissä tutkimuksissa sekä ihmisillä että eläimillä.

Luun resorption väheneminen arvioituna virtsaan erittyvien hydroksiprolisiin ja deoksiipyridinoliinin määrien pienenemisenä kalsitoniinihoidon seurauksena on havaittu sekä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä että luustohäiriöitä sairastavilla potilailla, mukaan lukien Pagetin tautia ja osteoporoosia sairastavat potilaat.

Kalsitoniinin kalsiumpitoisuutta pienentävä vaikutus aiheutuu sekä luusta solunulkoiseen nesteeseen irtoavan kalsiumin määrän pienentymisestä että kalsiumin tubulaarisen takaisinimeytymisen estymisestä munuaisissa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Annettaessa synteettistä ihmisen kalsitoniinia lihaksensisäisenä tai ihonalaisena kerta-annoksena eksogeeninen kalsitoniini imeytyy nopeasti systeemiseen verenkiertoon; seerumin keskimääräiset huippupitoisuudet saavutetaan 20 minuutin kuluessa annostelusta molempien antotapojen yhteydessä. Seerumin keskimääräinen huippupitoisuus on 0,5 mg:n lihaksensisäisen injektion jälkeen 4 ng/ml ja 0,5 mg:n ihonalaisen injektion jälkeen 3 - 5 ng/ml. Lihaksensisäiset ja ihonalaiset annokset (0,5 mg) ovat biologisesti samanarvoisia seerumin AUC-arvojen perusteella arvioituna. Eksogeenisen kalsitoniinin seerumin huippupitoisuudet ja AUC-arvot suurenevat suhteessa annokseen annettaessa synteettistä ihmisen kalsitoniinia ihon alle 0,25 ja 0,5 mg. Eksogeeninen kalsitoniini eliminoituu verenkierrosta nopeasti; keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika on 1,1 tuntia lihaksensisäisen annostelun jälkeen ja 1,1 - 1,4 tuntia ihonalaisen annostelun jälkeen.

Vakaassa tilassa keskimääräinen metabolinen puhdistuma, noin 600 ml/min, säilyi samana annettaessa ihmisen kalsitoniinia jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona. Laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen metabolinen puhdistuma oli 720 ml/min. Näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin 11,4 l, joka vastaa 0,15 l/kg käyttäen laskennassa ruumiinpainoa 75 kg.

Synteettisen ihmisen I-kalsitoniinin laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen 95 % annoksesta on erittynyt virtsaan 48 tunnin kuluttua; 2,4 % annoksesta erittyy muuttumattomana I-kalsitoniinina, loput jodinoituina hajoamistuotteina.

Ihmisen kalsitoniini hajoaa pääsääntöisesti ja lähes yksinomaan munuaisissa, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivisia molekyylifragmenteja. Metabolinen puhdistuma on siksi paljon hitaampaa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta kuin terveillä koehenkilöillä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ihmisen kalsitoniini ei ole suoraan mutageeninen bakteeri- tai eukaryoottisysteemeissä *in vitro* tai nisäkässolustestissä *in vivo*. Ihmisen kalsitoniini antoi positiivisen tuloksen bakteereilla tehdyssä mutageenisuuskokeessa metabolisen aktivoivan systeemin läsnäollessa. Havainnot johtuvat

todennäköisesti hydrolyysissä muodostuneiden aminohappojen hapettumisesta tai hydrolyysituotteiden aiheuttamasta bakteerien kasvun muutoksista. Havaintoja ei pidetä merkinä ihmisen kalsitoniinin mutageenisuudesta.

Ihmisen kalsitoniinilla ei ole tehty pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Ihmisen kalsitoniinilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

### **6.3 Kesto aika**

### **6.4 Säilytys**

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- <sekä hävittämis> ohjeet**

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

{Nimi ja osoite}

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **INJEKTOITAVA ELCATONIN**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{(Kauppa)nimi <vahvuus> <lääkemuoto>}

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Elcatonin on ankeriaan kalsitoniinia vastaava aine.

Yrityskohtainen.

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Elcatonin on tarkoitettu:

- Äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäisemiseen, kuten potilaille joilla on viimeaikaisia osteoporoottisia murtumia
- Pagetin taudin hoitoon
- Maligniteettiin liittyvän hyperkalsemian hoitoon

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annettavaksi ihon alle, lihakseen tai infuusiona laskimoon (tuotekohtainen) 18-vuotiaille ja sitä vanhemmille.

Elcatonin voidaan annostella juuri ennen nukkumaanmenoa etenkin hoidon alkuvaiheessa ilmenevien pahoinvointi- ja oksentelukohtausten ilmaantuvuuden pienentämiseksi..

#### *Akuutin luukadon ehkäisy:*

Suosittu annos on 40 IU vuorokaudessa 2 - 4 viikon ajan, annettuna lihakseen. Annosta voidaan pienentää annokseen 40 IU joka toinen päivä immobilisaation päätyttyä. Hoitoa tulee jatkaa, kunnes potilas on täysin liikuntakykyinen.

#### *Pagetin tauti:*

Suosittu annos on 40 IU vuorokaudessa annettuna lihakseen. Kliinistä ja biokemiallista kehitystä on kuitenkin saavutettu vähimmäisannoksella 40 IU kolme kertaa viikossa. Annos on sovitettava jokaisen potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Kalsitoniinin vaikutusta voidaan seurata mittaamalla soveltuvia luun uudelleenmuodostuksen markkereita, kuten seerumin alkalista fosfataasia tai virtsan hydroksipropiinia tai deoksipyridinoliinia. Hoidon kesto riippuu hoidon käyttötarkoituksesta ja potilaan vasteesta, mutta sen tulee kestää vähintään 3 kuukautta. Annosta voidaan vähentää, kun potilaan tila on kohentunut.

#### *Maligniteettiin liittyvä hyperkalsemia:*

Suosittu aloitusannos on 40 IU joka 6. - 8. tunti lihaksensisäisenä injektiona. Elcatonin voidaan antaa myös laskimonsisäisenä injektiona edeltävän rehydrataation jälkeen.

Jos yhden tai kahden päivän kuluessa ei saavuteta tyydyttävää hoitovastetta, voidaan annosta suurentaa enintään annokseen 80 IU joka 6. - 8. tunti.

#### **Käyttö vanhuksille, käyttö maksan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä**

Kokemus kalsitoniinin käytöstä vanhuksille ei ole viitannut siihen, että siedettävyyksellä potilasryhmällä olisi huonompi tai että annosmuutoksia tarvittaisiin. Sama koskee potilaita, joilla on muuttunut maksan toiminta. Metabolinen puhdistuma on paljon hitaampaa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, kuin terveillä koehenkilöillä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä (ks. kohta 5.2).

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Kalsitoniini on vasta-aiheinen myös potilaille, joilla on hypokalsemia.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Koska kalsitoniini on peptidi, on systeeminen allerginen reaktio mahdollinen. Kalsitoniinia käyttävillä potilailla on raportoitu yliherkkyystyyppisiä reaktioita, mukaan lukien yksittäisiä tapauksia anafylaktista shokkia. Tällaiset reaktiot tulee erottaa yleisestä tai paikallisesta punoituksesta, joka on kalsitoniinin tavallinen ei-allerginen vaikutus (ks. 4.8). Potilaille, joiden epäillään olevan yliherkkiä elcatonin lle, tulee tehdä ihotesti ennen hoidon aloittamista.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Elcatonin annostelun jälkeen seerumin kalsiumpitoisuus saattaa tilapäisesti laskea normaalin pitoisuuden alapuolelle etenkin hoidon aloituksen yhteydessä potilailla, joilla on todettu epätavallisen voimakas luun vaihtuvuus. Vaikutus heikkenee osteoklastien aktiivisuuden vähentyessä. Erityistä varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa niiden potilaiden hoidossa, jotka käyttävät samanaikaisesti sydänglykosideja tai kalsiumkanavan salpaajia. Näiden lääkeaineiden annostusta saatetaan joutua muuttamaan, sillä solujen elektrolyyttipitoisuuksien muutokset voivat vaikuttaa niiden tehoon.

Kalsitoniinin käyttö yhdessä bisfonaattien kanssa saattaa aiheuttaa additiivisen kalsiumia vähentävän vaikutuksen.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Elcatonin ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Elcatonin tulee käyttää raskauden aikana vain siinä tapauksessa, että lääkäri katsoo käytön ehdottoman tärkeäksi.

Lääkeaineen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Siksi imetystä ei suositeta hoidon aikana (ks. 4.4).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Injektoitavan elcatonin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Injektoitava elcatonin saattaa aiheuttaa ohimenevää huimausta (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), joka voi heikentää potilaan reaktiokykyä. Potilaita on siksi varoitettava siitä, että ohimenevää huimausta saattaa esiintyä, jolloin heidän ei tulisi kuljettaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Havaitut haittavaikutukset elcatonin hoidon aikana ovat samanlaisia, kuin haittavaikutukset, joita on havaittu lohien kalsitoniinin käytön yhteydessä.

Esiintymisarvio:



Erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, <1/100); harvinainen (>1/10 000, <1/1000); erittäin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit.

### **Maha-suolikanavan häiriöt**

**Erittäin yleiset:** Pahoinvointi, johon saattaa liittyä oksentelua, havaitaan noin 10 %:lla kalsitoniinihoitoa saaneista potilaista. Vaikutus on huomattavampi hoidon aloituksen yhteydessä ja tavallisesti lievenee tai häviää jatkuvan hoidon tai annoksen pienentämisen myötä.

Pahoinvointilääkitystä voidaan antaa tarvittaessa. Pahoinvointi/oksentelu on harvinaisempaa, jos injektio annetaan iltaisin ja aterian jälkeen.

*Melko harvinaiset:* ripuli

### **Verisuonistohäiriöt**

*Erittäin yleiset:* Ihon punoitus (kasvojen tai ylävartalon). Tämä ei ole allerginen reaktio, vaan johtuu farmakologisesta vaikutuksesta, ja havaitaan tavallisesti 10 - 20 minuuttia annostelun jälkeen.

### **Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila**

*Melko harvinaiset:* paikallisia tulehdusreaktioita laskimon sisäisen injektion pistoskohdassa.

### **Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt**

*Melko harvinaiset:* ihottuma

### **Hermojärjestelmän häiriöt**

*Melko harvinaiset:* metallin maku suussa; heitehuimaus

### **Munuais- ja virtsatiehäiriöt**

*Melko harvinaiset:* diureesi

### **Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt**

*Harvinaiset:* Potilailla, joilla on todettu voimakas luun uudelleenmuodostus (Pagetin tauti ja nuoret potilaat) saattaa ilmetä tavallisesti oireetonta ohimenevää kalsiumpitoisuuden pienenemistä 4 - 6 tuntia annostelun jälkeen.

### **Tutkimukset**

*Harvinaiset:* Kalsitoniinille kehittyy harvoin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden kehittymiseen ei yleensä liity kliinisen vasteen menetys, vaikka niiden ilmeneminen pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen kalsitoniinihoidon seurauksena saattaa aiheuttaa vasteen heikkenemisen valmisteelle. Vasta-aineiden esiintymisellä ei näytä olevan yhteyttä allergisiin reaktioihin, jotka ovat harvinaisia. Kalsitoniinireseptorien toiminnan heikkeneminen (down-regulation) saattaa myös olla syynä kliinisen vasteen heikkenemiselle pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen hoidon seurauksena.

### **Immuunijärjestelmän häiriöt**

*Erittäin harvinaiset:* vakavat yliherkkyystyyppiset reaktiot, kuten bronkospasmit, kielen ja kurkun turpoaminen, sekä yksittäisiä tapauksia anafylaksiaa.

## **4.9 Yliannostus**

Pahoinvoinnin, oksentelun, punoituksen ja huimauksen tiedetään olevan annosriippuvaisia annettaessa kalsitoniinia parenteraalisesti.

Jos yliannostuksen oireita ilmenee, tulee hoidon olla oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät hormonit, ATC-koodi: H05B A04 (elcatonin).

Synteettisten ja rekombinanttideptidien farmakologiset ominaisuudet on osoitettu laadullisesti ja määrällisesti yhdenmukaisiksi.

## **5.1 Farmakodynamiikka**

Kalsitoniini on kalsiotrooppinen hormoni, joka estää luun resorptiota vaikuttamalla suoraan osteoklasteihin. Estämällä osteoklastien aktiivisuutta spesifisten reseptoriensa kautta kalsitoniini vähentää luun resorptiota. Farmakologisissa tutkimuksissa kalsitoniinilla on osoitettu eläinmalleissa olevan analgeettista vaikutusta.

Kalsitoniini vähentää merkittävästi luun vaihtuvuutta sairauksissa, joihin liittyy suurentunut luun resorptionopeus, kuten Pagetin tauti ja akuutista immobilisaatiosta johtuva äkillinen luukato.

Mineralisaatiopuutosten puuttuminen kalsitoniinin käytön yhteydessä on osoitettu luun histomorfometrisissä tutkimuksissa sekä ihmisillä että eläimillä.

Luun resorption väheneminen arvioituna virtsaan erittyvien hydroksiproliinin ja deoksiipyridinoliinin määrien pienenemisenä kalsitoniinihoidon seurauksena on havaittu sekä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä että luustohäiriöitä sairastavilla potilailla, mukaan lukien Pagetin tautia ja osteoporoosia sairastavat potilaat.

Kalsitoniinin kalsiumpitoisuutta pienentävä vaikutus aiheutuu sekä luusta solunulkoiseen nesteeseen irtoavan kalsiumin määrän pienentymisestä että kalsiumin tubulaarisen takaisinimeytymisen estymisestä munuaisissa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### **Yleistiedot vaikuttavasta aineesta**

Elcatonin imeytyy ja eliminoituu nopeasti.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan ensimmäisen tunnin kuluessa annostelusta.

Eläinkokeissa on osoitettu, että parenteraalisesti annettu elcatonin metaboloituu lähinnä munuaisissa tapahtuvan proteolyysin seurauksena. Metaboliiteilla ei ole elcatonin tyyppillistä biologista aktiivisuutta.

Ihmiselle lihakseen annetun injektion biologinen hyötyosuus on suuri, ja samankaltainen kuin muilla kalsitoniineilla.

Elcatonin imeytymisen puoliintumisaika ja eliminaation puoliintumisaika on lyhyt, noin 4 tuntia. Elcatonin koko määrä sekä sen metaboliitit eliminoituvat munuaisten (73 %) ja sapen (7 %) kautta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koe-eläimillä on tehty tavanomaisia pitkäaikaisia toksisuus-, lisääntymis- ja mutageenisuustutkimuksia. Elcatoninilla ei ole embryotoksista, teratogeenista eikä mutageenista vaikutusta.

Elcatonin ei läpäise istukkaa.

Imettäville eläimille annetun kalsitoniinin on havaittu vähentävän maidon eritystä. Kalsitoniini erittyy maitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

- 6.1 Apuaineet**
- 6.2 Yhteensopimattomuudet**
- 6.3 Kestoaika**
- 6.4 Säilytys**
- 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**
- 6.6 Käyttö- ja käsittely- <sekä hävittämis> ohjeet**

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

{Nimi ja osoite}

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **INTRANASAALINEN LOHEN KALSITONIINI**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Yrityskohtainen

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yrityskohtainen

Apuaineet, ks. 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Nenäsumute, liuos

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Todetun postmenopausaalisen osteoporoosin hoito nikamamurtumariskin pienentämiseksi. Lonkkamurtumariskin pienenemistä ei ole osoitettu.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Intranasaalisen kalsitoniinin suositettu annostus todetun postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa on 200 IU kerran vuorokaudessa. Intranasaalista kalsitoniinia suositetaan käytettäväksi riittävän kalsium- ja D-vitamiinimäärän kanssa.

Hoitoa tulee antaa pitkäaikaisesti (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

### **Käyttö vanhuksille, käyttö maksan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä**

Laaja kokemus intranasaalisen kalsitoniinin käytöstä vanhuksille ei ole viitannut siihen, että siedettävyyttä tällä potilasryhmällä olisi huonompi tai että annosmuutoksia tarvittaisiin. Sama koskee potilaita, joilla on muuttunut munuaisten tai maksan toiminta.

### **Käyttö lapsille**

Koska intranasaalinen kalsitoniini on tarkoitettu postmenopausaalisten naisten käyttöön, se ei sovellu käytettäväksi lapsille.

### **Huom!**

Pakkausselosteessa on annettu potilaalle täydelliset käyttöohjeet.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys kalsitoniinille (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset) tai jollekin valmisteeseen apuaineelle (ks. kohta 6.1 Apuaineet).

Kalsitoniini on vasta-aiheinen myös potilaille, joilla on hypokalsemia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Nenä on tutkittava ennen hoidon aloittamista ja jos nenävaivoja ilmenee lääkitystä ei pidä aloittaa. Jos nenän limakalvolla ilmenee voimakkaita haavaumia (esim. penetraatio limakalvon alle tai jos haavaumaan liittyy voimakas verenvuoto), on hoito intranasaalisella kalsitoniinilla lopetettava. Jos kyseessä on lievä haavauma, on lääkitys keskeytettävä väliaikaisesti kunnes limakalvo on parantunut.

Koska kalsitoniini on peptidi, on systeeminen allerginen reaktio mahdollinen. Intranasaalista kalsitoniinia käyttävillä potilailla on raportoitu yliherkkyystyyppisiä reaktioita, mukaan lukien yksittäisiä tapauksia anafylaktista shokkia. Potilaille, joiden epäillään olevan yliherkkiä kalsitoniinille, on harkittava ihotestin tekemistä ennen hoidon aloittamista.

Bentsalkoniumkloridi on ärsyttävä apuaine ja saattaa aiheuttaa nenän limakalvon ärsytystä (yrityskohtainen).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia intranasaalisen lohen kalsitoniinin kanssa ei ole raportoitu.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Koska intranasaalinen kalsitoniini on tarkoitettu postmenopausaalisille naisille, raskaana oleville naisille tai imettäville äideille ei ole tehty tutkimuksia. Siksi intranasaalista kalsitoniinia ei tule antaa näille potilaille. Eläintutkimuksissa ei ole kuitenkaan havaittu embryotoksista eikä teratogeenista vaikutusta. Näyttää siltä, että lohen kalsitoniini ei läpäise istukkaa eläimillä.

Lohen kalsitoniinin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Eläimillä lohen kalsitoniinin on osoitettu vähentävän maidon eritystä ja erittyvän maitoon.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Intranasaalisen kalsitoniinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Intranasaalinen kalsitoniini saattaa aiheuttaa ohimenevää huimausta(ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), joka voi heikentää potilaan reaktiokykyä. Potilaita on siksi varoitettava siitä, että ohimenevää huimausta saattaa esiintyä, jolloin heidän ei tulisi kuljettaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Esiintymisarvio:

Erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, <1/100); harvinainen (>1/10 000, <1/1000); erittäin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit.

##### **Maha-suolikanavan häiriöt**

###### **Yleiset: pahoinvointi, ripuli, vatsakipu**

Melko harvinaiset: oksentelu

##### **Verisuonistohäiriöt**

Yleiset: punastelu

Melko harvinaiset: hypertensio

##### **Hengityshäiriöt**

Erittäin yleiset: riniitti (mukaan lukien nenän kuivuus, nenän turvotus, nenän tukkoisuus, aivastelu, allerginen nuha), spesifioimattomat nenäoireet (esim. nenäkäytävä ärsytys, papulaarinen ihottuma, hajuharha, punoitus, abraasio).

Yleiset: haavainen riniitti, sinuiitti, nenäverenvuoto, nielutulehdus

Melko harvinaiset: yskä

Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä (noin 80 %:ssa tapauksista) ja vaativat hoidon keskeyttämistä alle 5 %:ssa tapauksista.

##### **Hermostojärjestelmän häiriöt**

Yleiset: huimaus, päänsärky, makuhäiriö

##### **Aistinelinten häiriöt**

Melko harvinaiset: näköhäiriöt

### **Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt**

Melko harvinaiset: turvotus (kasvojen, raajojen ja erittäin laaja-alainen)

### **Tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt**

Yleiset: muskuloskeletaalin kipu

Melko harvinaiset: nivelkipu

### **Immuunijärjestelmän häiriöt**

Melko harvinaiset: yliherkkyysoireet, kuten yleiset ihoreaktiot, punastelu, turvotus (kasvojen, raajojen ja erittäin laaja-alainen), hypertensio, nivelkipu ja kutina

Erittäin harvinaiset: allerginen ja anafylaksian kaltainen reaktio, kuten takykardia, hypotensio, verenkiertokollapsi ja anafylaktinen shokki

### **Tutkimukset**

Harvinaiset: Neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen kalsitoniinille. Vasta-aineiden kehittymiseen ei yleensä liity kliinisen vasteen menetys, vaikka niiden ilmeneminen pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen suuriannoksisen kalsitoniinihoidon seurauksena saattaa aiheuttaa vasteen heikkenemisen valmistelle. Vasta-aineiden esiintymisellä ei näytä olevan yhteyttä allergisiin reaktioihin, jotka ovat harvinaisia. Kalsitoniinireseptorien toiminnan heikkeneminen (down-regulation) saattaa myös olla syytä kliinisen vasteen heikkenemiselle pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen suuriannoksisen hoidon seurauksena

### **Yleisluontoiset häiriöt**

Yleiset: väsymys

Melko harvinaiset: influenssankaltaiset oireet

## **4.9 Yliannostus**

Pahoinvoinnin, oksentelun, punastelun ja huimauksen tiedetään olevan annosriippuvaisia kun kalsitoniinia annetaan parenteraalisesti. Lohen kalsitoniinia on annettu parenteraalisina kerta-annoksina (enimmillään 10 000 IU) ilman että oltaisiin havaittu muita haittavaikutuksia kuin pahoinvointia ja oksentelua, tai farmakologisten vaikutusten pahenemista. Näiden haittavaikutusten voidaan siksi olettaa ilmenevän myös intranasaalisen kalsitoniinin yliannostuksen yhteydessä. Intranasaalista kalsitoniinia on kuitenkin annettu enimmillään 1 600 IU:n kerta-annoksena ja enimmillään 800 IU päivässä kolmen päivän ajan aiheuttamatta potilaalle vakavia haittavaikutuksia. Jos yliannostuksen oireita ilmenee on hoidon oltava oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät hormonit, ATC-koodi: H05BA01 (lohen kalsitoniini).

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Kalsitoniini on kalsiotrooppinen hormoni, joka estää luun resorptiota vaikuttamalla suoraan osteoklasteihin. Estämällä osteoklastien aktiivisuutta spesifisten reseptoriensa kautta lohen kalsitoniini vähentää luun resorptiota.

Kalsitoniini vähentää selvästi luun vaihtuvuutta tiloissa, joissa luun resorptionopeus on suurentunut, kuten osteoporoosissa.

Mineralisaatiopuutosten puuttuminen kalsitoniinin käytön yhteydessä on osoitettu luun histomorfometrisissä tutkimuksissa sekä ihmisillä että eläimillä.

Farmakologisissa tutkimuksissa kalsitoniinilla on osoitettu eläinmalleissa olevan analgeettista vaikutusta.

Intranasaalinen kalsitoniini saa aikaan kliinisesti merkityksellisen biologisen vasteen ihmisillä, mikä näkyy lisääntyneenä kalsiumin, fosforin ja natriumin erittymisenä virtsaan (vähentämällä niiden tubulaarista takaisinottoa) sekä hydroksiproliinin vähentyneenä erittymisenä virtsaan. Intranasaalisen kalsitoniinin pitkäaikainen annostelu pienentää merkittävästi luun vaihtuvuutta kuvaavien biokemiallisten markkereiden, kuten seerumin C-telopeptidien (sCTX) ja alkalisen fosfataasin luuperäisten isoentsyymien määrää.

Intranasaalisen kalsitoniinin käytöllä saadaan aikaan lannerangan luun mineraalitiheyden tilastollisesti merkitsevä 1 - 2 prosentin lisäys, joka on havaittavissa ensimmäisestä vuodesta lähtien aina viiteen vuoteen asti. Lonkan luun mineraalipitoisuus säilyy samana.

Viisi vuotta kestäneessä tutkimuksessa (PROOF-tutkimus), jossa postmenopausaalisille naisille annettiin 200 IU intranasaalista lohen kalsitoniinia, suhteellinen nikamamurtumien kehittymisriski pienentyi 33 %. Suhteelliset nikamamurtumien kehittymisriskit lumelääkkeeseen verrattuna (hoito ainoastaan D-vitamiinilla ja kalsiumilla) kaikilla potilailla, jotka saivat lääkettä päivittäin 200 IU oli 0,67 (95 %:n luottamusväli: 0,47 - 0,97). Pelkkä riski saada nikamamurtuma viiden vuoden aikana pieneni vertailuryhmän 25,9 %:sta 200 IU saaneen ryhmän 17,8 %:iin. Lonkkamurtumariskin pienenemistä ei ole osoitettu.

Intranasaalisen lohen kalsitoniinin suositettu annostus todetun postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa on 200 IU kerran vuorokaudessa. Suuremmat annokset eivät olleet tehokkaampia.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Intranasalisesti annostellun lohen kalsitoniinin farmakokineettisiä muuttujia on vaikea määrittää. Tämä johtuu tähän mennessä tehdyissä tutkimuksissa käytettyjen, saatavissa olevien immuunimääritys-menetelmien riittämättömästä herkkyydestä ja epävarmasta spesifisyydestä. 200 IU:n annoksen biologinen hyväksikäytettävyys parenteraaliseen annosteluun verrattuna on 2 - 15 %. Intranasaalinen kalsitoniini imeytyy nopeasti nenän limakalvojen kautta ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan ensimmäisen tunnin kuluessa annostelusta. Eliminaation puoliintumisajan on laskettu olevan noin 16 - 43 minuuttia eikä toistuvan annostelun yhteydessä ole havaittu merkkejä kumuloitumisesta. Suositettua annosta suuremmat annokset johtavat suurempiin pitoisuuksiin veressä (mikä näkyy AUC:n suurenemisena), mutta suhteellinen biologinen hyötyosuus ei suurene. Kuten muidenkin polypeptidihormonien kohdalla, lohen kalsitoniinin pitoisuutta plasmassa ei kannata seurata, koska siitä ei voida suoraan ennustaa terapeuttista vastetta. Siksi kalsitoniinin aktiivisuutta tulee arvioida kliinisten tehoa mittaavien muuttujien avulla.

Kalsitoniinista 30 - 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä on tehty tavanomaisia pitkäaikaisia toksisuus-, lisääntymis-, mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia. Lisäksi koirilla ja apinoilla on tutkittu nasaalista siedettävyyttä.

Lohen kalsitoniinilla ei ole embryotoksista, teratogeenista eikä mutageenista vaikutusta. Apinat sietivät hyvin 26 viikon ajan päivittäin suurina annoksina intranasalisesti annettua kalsitoniinivalmistetta, joka sisälsi 0,01 % bentsalkoniumkloridia.

Aivolisäkekasvainten ilmaantuvuuden on raportoitu suurenevan rotilla, joille on annettu synteettistä lohen kalsitoniinia yhden vuoden ajan. Vaikutusta pidetään lajikohtaisena, eikä sillä ole kliinistä merkitystä.

Lohen kalsitoniini ei läpäise istukkaa.



Imettäville eläimille annetun kalsitoniinin on havaittu vähentävän maidon eritystä. Kalsitoniinit erittyvät maitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

### **6.3 Kestoaika**

### **6.4 Säilytys**

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

### **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **INTRANASAALINEN ELCATONIN**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yrityskohtainen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Elcatonin on ankeriaan kalsitoniinia vastaava aine.

Yrityskohtainen

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Todetun postmenopausaalisen osteoporoosin hoito nikamamurtumariskin pienentämiseksi. Lonkkamurtumariskin pienenemistä ei ole osoitettu.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Intranasaalisen kalsitoniinin suositettu annostus todetun postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa on 80 IU kerran vuorokaudessa. Intranasaalista kalsitoniinia suositetaan käytettäväksi riittävän kalsium- ja D-vitamiinimäärän kanssa.

Hoitoa tulee antaa pitkäaikaisesti (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

### **Käyttö vanhuksille, käyttö maksan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä**

Kokemus intranasaalisen kalsitoniinin käytöstä vanhuksille ei ole viitannut siihen, että siedettävyys tällä potilasryhmällä olisi huonompi tai että annosmuutoksia tarvittaisiin. Sama koskee potilaita, joilla on muuttunut munuaisten tai maksan toiminta.

### **Käyttö lapsille**

Koska intranasaalinen kalsitoniini on tarkoitettu postmenopausaalisten naisten käyttöön, se ei sovellu käytettäväksi lapsille.

### **Huom!**

Pakkausselesteissa on annettu potilaalle täydelliset käyttöohjeet.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kalsitoniinille (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset) tai jollekin valmisteeseen apuaineelle (ks. kohta 6.1 Apuaineet).

Kalsitoniini on vasta-aiheinen myös potilaille, joilla on hypokalsemia.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nenä on tutkittava ennen hoidon aloittamista ja jos nenävaivoja ilmenee lääkitystä ei pidä aloittaa. Jos nenän limakalvolla ilmenee voimakkaita haavaumia (esim. penetraatio limakalvon alle tai jos

haavaumaan liittyy voimakas verenvuoto), on hoito intranasaalilla kalsitoniinilla lopetettava. Jos kyseessä on lievä haavauma, on lääkitys keskeytettävä väliaikaisesti kunnes limakalvo on parantunut.

Koska kalsitoniini on peptidi, on systeeminen allerginen reaktio mahdollinen. Intranasaalista kalsitoniinia käyttävillä potilailla on raportoitu yliherkkyyssyypisiä reaktioita, mukaan lukien yksittäisiä tapauksia anafylaktista shokkia. Potilaille, joiden epäillään olevan yliherkkiä kalsitoniinille, on harkittava ihotestin tekemistä ennen hoidon aloittamista.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia intranasaalisen elcatonin kanssa ei ole raportoitu.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Koska intranasaalinen kalsitoniini on tarkoitettu postmenopausaalille naisille, raskaana oleville naisille tai imettäville äideille ei ole tehty tutkimuksia. Siksi intranasaalista kalsitoniinia ei tule antaa näille potilaille. Eläintutkimuksissa ei ole kuitenkaan havaittu embryotoksista eikä teratogeenista vaikutusta. Näyttää siltä, että elcatonin ei läpäise istukkaa eläimillä.

Elcatonin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Näin ollen imettämistä ei suositella hoidon aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Intranasaalisen kalsitoniinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Intranasaalinen kalsitoniini saattaa aiheuttaa ohimenevää huimausta (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), joka voi heikentää potilaan reaktiokykyä.

Potilaita on siksi varoitettava siitä, että ohimenevää huimausta saattaa esiintyä, jolloin heidän ei tulisi kuljettaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Havaitut haittavaikutukset elcatonin hoidon aikana ovat samanlaisia, kuin haittavaikutukset, joita on havaittu lohen kalsitoniinin käytön yhteydessä.

Esiintymisarvio:

Erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, <1/100); harvinainen (>1/10 000, <1/1000); erittäin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit.

##### **Maha-suolikanavan häiriöt**

##### **Yleiset: pahoinvointi, ripuli, vatsakipu**

Melko harvinaiset: oksentelu

##### **Verisuonistohäiriöt**

Yleiset: punastelu

Melko harvinaiset: hypertensio

##### **Hengityshäiriöt**

Erittäin yleiset: riniitti (mukaan lukien nenän kuivuus, nenän turvotus, nenän tukkoisuus, aivastelu, allerginen nuha), spesifioimattomat nenäoireet (esim. nenäkäytävä ärsytys, papulaarinen ihottuma, hajuharha, punoitus, abraasio).

Yleiset: haavainen riniitti, sinuiitti, nenäverenvuoto, nielutulehdus

Melko harvinaiset: yskä

Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä (noin 80 %:ssa tapauksista) ja vaativat hoidon keskeyttämistä alle 5 %:ssa tapauksista.

### **Hermojärjestelmän häiriöt**

Yleiset: huimaus, päänsärky, makuhäiriö

### **Aistinelinten häiriöt**

Melko harvinaiset: näköhäiriöt

### **Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt**

Melko harvinaiset: turvotus (kasvojen, raajojen ja erittäin laaja-alainen)

### **Tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt**

Yleiset: muskuloskeletaalin kipu

Melko harvinaiset: nivelkipu

### **Immuunijärjestelmän häiriöt**

Melko harvinaiset: yliherkkyysoireet, kuten yleiset ihoreaktiot, punastelu, turvotus (kasvojen, raajojen ja erittäin laaja-alainen), hypertensio, nivelkipu ja kutina

Erittäin harvinaiset: allerginen ja anafylaksian kaltainen reaktio, kuten takykardia, hypotensio, verenkiertokollapsi ja anafylaktinen shokki

### **Tutkimukset**

Harvinaiset: Neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen kalsitoniinille. Vasta-aineiden kehittymiseen ei yleensä liity kliinisen vasteen menetys, vaikka niiden ilmeneminen pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen suuriannoksisen kalsitoniinihoidon seurauksena saattaa aiheuttaa vasteen heikkenemisen valmistelle. Vasta-aineiden esiintymisellä ei näytä olevan yhteyttä allergisiin reaktioihin, jotka ovat harvinaisia. Kalsitoniinireseptorien toiminnan heikkeneminen (down-regulation) saattaa myös olla syytä kliinisen vasteen heikkenemiselle pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen suuriannoksisen hoidon seurauksena

### **Yleisluontoiset häiriöt**

Yleiset: väsymys

Melko harvinaiset: influenssankaltaiset oireet

## **4.9 Yliannostus**

Pahoinvoinnin, oksentelun, punastelun ja huimauksen tiedetään olevan annosriippuvaisia kun kalsitoniinia annetaan parenteraalisesti. Tästä huolimatta yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Jos yliannostuksen oireita ilmenee on hoidon oltava oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät hormonit, ATC-koodi: H05B A04 (elcatonin).

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Kalsitoniini on kalsiotrooppinen hormoni, joka estää luun resorptiota vaikuttamalla suoraan osteoklasteihin. Estämällä osteoklastien aktiivisuutta spesifisten reseptoriensa kautta elcatonin vähentää luun resorptiota.

Kalsitoniini vähentää selvästi luun vaihtuvuutta tiloissa, joissa luun resorptionopeus on suurentunut, kuten osteoporoosissa.

Mineralisaatiopuutosten puuttuminen kalsitoniinin käytön yhteydessä on osoitettu luun histomorfometrisissä tutkimuksissa sekä ihmisillä että eläimillä.

Farmakologisissa tutkimuksissa kalsitoniinilla on osoitettu eläinmalleissa olevan analgeettista vaikutusta.

Intranasaalinen kalsitoniini saa aikaan kliinisesti merkityksellisen biologisen vasteen ihmisillä, mikä näkyy lisääntyneenä kalsiumin, fosforin ja natriumin erittymisenä virtsaan (vähentämällä niiden tubulaarista takaisinottoa) sekä hydroksiproliinin vähentyneenä erittymisenä virtsaan. Intranasaalisen kalsitoniinin pitkäaikainen annostelu pienentää merkittävästi luun vaihtuvuutta kuvaavien biokemiallisten markkereiden, kuten seerumin C-telopeptidien (sCTX) ja alkalisen fosfataasin luuperäisten isoentsyymien määrää.

Intranasaalisen kalsitoniinin käytöllä saadaan aikaan lannerangan luun mineraalitiheyden tilastollisesti merkitsevä 1 - 2 prosentin lisäys, joka on havaittavissa ensimmäisestä vuodesta lähtien aina viiteen vuoteen asti. Lonkan luun mineraalipitoisuus säilyy samana.

Viisi vuotta kestäneessä tutkimuksessa (PROOF-tutkimus), jossa postmenopausaalisille naisille annettiin 200 IU intranasaalista lohen kalsitoniinia, suhteellinen nikamamurtumien kehittymisriski pienentyi 33 %. Suhteelliset nikamamurtumien kehittymisriskit lumelääkkeeseen verrattuna (hoito ainoastaan D-vitamiinilla ja kalsiumilla) kaikilla potilailla, jotka saivat lääkettä päivittäin 200 IU oli 0,67 (95 %:n luottamusväli: 0,47 - 0,97). Pelkkä riski saada nikamamurtuma viiden vuoden aikana pieneni vertailuryhmän 25,9 %:sta 200 IU saaneen ryhmän 17,8 %:iin. Lonkkamurtumariskin pienenemistä ei ole osoitettu.

Intranasaalisen elcatonin suositettu annostus todetun postmenopausaalisin osteoporoosin hoidossa on 80 IU kerran vuorokaudessa. Suuremmat annokset eivät olleet tehokkaampia.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Intranasaalisesti annostellun elcatonin farmakokineettisiä muuttujia on vaikea määrittää. Tämä johtuu tähän mennessä tehdyissä tutkimuksissa käytettyjen, saatavissa olevien immuunimääritys-menetelmien riittämättömästä herkkyydestä ja epävarmasta spesifisyydestä. 40 IU:n annoksen biologinen hyötyosuus parenteraaliseen annosteluun verrattuna on 45 %:n ja 53 %:n välillä. Intranasaalinen kalsitoniini imeytyy nopeasti nenän limakalvojen kautta ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan ensimmäisen tunnin kuluessa annostelusta. Suositettua annosta suuremmat annokset johtavat suurempiin pitoisuuksiin veressä (mikä näkyy AUC:n suurenemisena), mutta suhteellinen biologinen hyötyosuus ei suurene. Kuten muidenkin polypeptidihormonien kohdalla, elcatonin pitoisuutta plasmassa ei kannata seurata, koska siitä ei voida suoraan ennustaa terapeuttista vastetta. Siksi kalsitoniinin aktiivisuutta tulee arvioida kliinisten tehoa mittaavien muuttujien avulla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koe-eläimillä on tehty tavanomaisia pitkäaikaisia toksisuus-, lisääntymis- ja mutageenisuustutkimuksia. Lisäksi koirilla ja rotilla on tutkittu nasaalista siedettävyyttä.

Elcatoninilla ei ole embryotoksista, teratogeenista eikä mutageenista vaikutusta. Rotat ja koirat sietivät hyvin 12 viikon ajan päivittäin suurina annoksina intranasaalisesti annettua elcatonin valmistetta, joka sisälsi 2 % ammoniumglysirisinaattia.

Elcatonin ei läpäise istukkaa.

Imettäville eläimille annetun kalsitoniinin on havaittu vähentävän maidon eritystä. Kalsitoniinit erittyvät maitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

- 6.1 Apuaineet**
- 6.2 Yhteensopimattomuudet**
- 6.3 Kestoaika**
- 6.4 Säilytys**
- 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**
- 6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**
  
- 7. MYYNTILUVAN HALTIJA**
  
- 8. MYYNTILUVAN NUMERO**
  
- 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**
  
- 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**