



1

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Заштитено име : CALCO[®]

Генеричко име : syntetic Salmon Calcitonin

2. ОБЛИК:

ампули (50 I.E./ml, 100 I.E./ml),

Инекционен раствор за интрамускулна, интравенска и субкутана апликација

3. СОСТАВ:

CALCO[®] 50 I.E./ml, 100 I.E./ml (инекционен раствор)

CALCO[®] 100 I.E./ml, 100 I.E./ml (инекционен раствор)

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Калцитонин од лосос е индициран за:

- Paget-ова болест (osteitis deformans) . Хиперкалциемија предизвикана од малигни неоплазми , хиперпаратироидизам и интоксикација од витамин Д
- Остеопороза од различно потекло
- Невродистрофични пореметувања (синоним со алгодистрофија или Sudeck-ова болест).

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА АПЛИКАЦИЈА

Paget-ова болест , Sudeck-ова болест , остеопороза:

100 I.E. секој ден или секој втор ден, во облик на интрамускулна или субкутана инекција. По потреба (за подобрување на субјективната и објективната симптоматологија) дозата може да се зголеми за 50 I.E. Доколку постои потреба дозата може да се зголеми и над 200 I.E.

Hypercalciemia:

5-10 I.E. на kg телесна тежина. Се аплицира бавно интравенски во 2 до 4 дози во тек на 24 часа или пак во облик на инфузија со 500 мл физиолошки раствор . Се препорачува интравенска инфузија како најефективен начин на апликација при хитни и тешки состојби.

Времетраење на третманот:

При состојби на или други хронични заболувања, терапијата трае неколку месеци. Третманот значајно го редуцира нивото на алкалната фосфатаза и уринарната екскреција на хидроксипролинот и доведува до нормализација. Болките се скоро во целост редуцирани. Понекогаш сосема ретко на почетокот на третманот нивото на алкалната фосфатаза и уринарната екскреција на хидроксипролинот можат да бидат покачени.

4.3. Контраиндикации:

Пречувствителност кон синтетски калцитонин од лосос или другите составни компоненти.

4.4 Специјални предупредувања и специјални препораки за употреба

- При употреба на лекот е можна појавата на алергиски реакции (bronхоспазам, потекување на јазикот или грлото, анафилактичен шок), затоа што лекот е по

1

природа протеин. Овие реакции треба да се диференцираат од генерализираниот внаплив на топлина и хипотензијата.

- Кај пациенти суспектни за пречувствителност кон препаратот, секогаш пред почетокот на терапија со лекот потребно е да се направи кожно тестирање.
- При администрирање на калцитонин, во специфични услови, можна е појава на хипокалцемична тетанија; па поради тоа при првите неколку администрации на лекот потребно е да се има при рака калциумов препарат (интравенски).
- При хронична терапија со калцитонин, потребно е да се прават периодични егзаминации на бубрежната функција и урината (седимент).
- Се препорачуваат периодични прегледи и визуелизација на назалната мукоза, септумите и статусот на крвните садови во носната мукоза.

4.5. Интеракција со други медикаменти :

Не се изведени студии за евентуалните интеракции на калцитонин од лосос (инекции) со други лекови.

4.6. Бременост и доење:

Не постојат адекватни и добро-контролирани студии за употребата на салкатонин кај бремени жени. Поради тоа, калцитонин од лосос треба да се користи во тек на бременоста **само ако** потенцијалниот ризик за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Не се знае дали лекот се излучува во мајчиното млеко. Поради тоа, мајки кои дојат не смеат да го примаат лекот, или треба да прекинат со доење на детето за да почнат да примаат салкатонин.

Педијатриска употреба

Калцитонин од лосос не е наменет за употреба кај деца.

4.7. Ефекти на психофизичките способности

Не постојат податоци за ефектите на **CALCO®** врз способноста за возење моторни возила и ракување со работни машини. **CALCO®** може да предизвика несакани дејства од страна на CNS (поспаност, замор), па поради тоа, пациентите на терапија со лекот мора да бидат информирани за овие ефекти.

4.8. Несакани ефекти:

Кај околу 10% од пациентите се јавува наузеја, со или без повраќање, која исчезнува при континуирана администрација. Наузејата и повраќањето можат да се јават во тек на 30 минути по инјекцијата, а може да се намали ако лекот се дава пред спиење.

Кај околу 10% од пациентите се пријавени локални инфламаторни реакции на местото на субкутаната или интрамускулната администрација.

Црвенило на лицето или рацете се јавува кај 2-5% од пациентите.

Пријавени се, со помала инциденца, кожен раш, ноктурија, пруритус на ушните школки, болка во очите, слаб апетит, абдоминална болка, отоци на стопалата, солени вкус, чувство на треска.

Кај неколку пациенти се појавиле тешки реакции на пречувствителност, вклучувајќи бронхоспазам, отекување на јазикот или грлото и анафилактичен шок.

По 2-18 месеци од третман со салкатонин, кај 30-50% од пациентите е можна појава на циркулирачки антитела кон лекот. Концентрациите на овие антитела се клинички незначајни.

Во тек на првите неколку дена од администрацијата на салкатонин, кај некои пациенти се јавила диуреза и покачена екскреција на натриум во урината, кои параметри се вратиле на нормалните 5-7 дена по терапијата

4.9. Предозирање:

Високи дози на калцитонин можат да предизвикаат хипокалциемија која се корегира со додавање на калциум.

5. Фармаколошки карактеристики.

5.1. Фармакодинамски карактеристики:

Калцитонинот од лосос е потполно синтетски спој, идентичен со природниот хормон на лососот. Тој е пептиден хормон кој го секретираат парафоликуларните или С-клетките на тироидната жлезда. Хемиски тој е полипептид кој содржи 32 аминокиселини во ланецот со еден дисулфиден мост помеѓу 1. и 7. аминокиселините. По квалитетот на делување одговара на хормоните на другите животни и човекот.

Калцитонин поседува важно дејство врз коските (инхибира коскена ресорпција со намалување на циркуирачките нивоа на продуктите на ресорпцијата: калциум, фосфати и пептидите кои содржат хидроксипролин) .

Потоа тој има важна улога во продукцијата на 1,25-dihydrocholecalciferol (индиректна продукција) и ја појачува екскрецијата не само на фосфатите туку и на натриум, калиум, калциум и магнезиум, процес кој најверојатно е посредуван преку cAMP.

Врз гастроинтестиналниот тракт делува така што ја покачува интестиналната секреција на натриум, калиум, хлориди и вода, а не поседува ефект врз апсорпцијата на калциум. Калцитонин исто така, го инхибира гастричното празнење, секрецијата на желудечна киселина и секрецијата на гастрин.

Се мисли дека калцитонин може да ја инхибира секрецијата на TSH, LH и соматотропинот, а има мал стимулирачки ефект врз пролактинот.

Калцитонинот делува зависно од дозата изразито хипокалциемично. При тоа човечкиот калцитонин има активност од 200 I.E./mg, за разлика од калцитонинот на лососот кој има многу поголема активност од 4000 I.E./mg од пептидот. Меѓународно договорена постапка за стандардизација се врши со одредување на висината на калциумот во крвта на млади стаорци.

Во експерименти кај стаорци и кучиња синтетскиот препарат на калцитонинот на лососот, после интравенска апликација, бил за 17-20 пати поснажен од свињскиот калцитонин при снижувањето на нивото на калциум и фосфор во серумот . Интересно е дека ефектот бил подолготраен после интравенска апликација одошто после субкутана и интрамускулна апликација, и калцитонинот на лососот делувал околу 1.7-2 пати подолго одошто одошто свињскиот или хуманиот, со еквивалентни дози. И со максимално ефективните дози намалувањето на вредностите на калциумот не било поголемо од 50% од базалните вредности, а настапило со латенција од 1-8 часа. Поголема потентност на калцитонинот на лососот е потврдена во клинички испитувања кај имобилизирани деца со остеопороза .

При анализа на хипокалциемичното делување се утврдило дека калцитонинот ја инхибира спонтаната разградба на коската односно ја инхибира активноста на остеокластите. Така се намалува и мобилизацијата на калциумот од коската.

Експериментално на пр. е докажано ин витро со инкубација ин витро на калваријата на млади мишки дека во присуство на калцитонин се намалува ослободувањето на калциумот. На истиот модел е утврдено дека калцитонинот индиректно ги спречува спротивните ефекти, остеолиза предизвикана со паратиroidниот хормон или со витамин Д. Сосема слични наоди се потврдени и со други методи *in vitro* и *in vivo*.

Постојат одредени експериментални наоди дека калцитонинот ја стимулира функцијата на остеобластите и така ја зголемува изградбата и минерализацијата на коските. Сепак многу автори смета дека овие наоди не можат да се генерализираат, така да улогата на калцитонинот сèуште не е општо докажана.

Калцитонинската инхибиција на активноста на остеокластите е директен ефект, а се манифестира посебно ако е минералниот метаболизам во коските интензивен, пр. за време на растот, бременоста, лактацијата или заради болеста (M. Paget). По повеќедневна примена на калцитонинот во поголеми дози се воспоставува мобилизација на калциумот од коските во оригинален интензитет. Оваа појава е наречена "escape", а механизмот уште не е објаснет. Овој феномен не се јавува при Morbus Paget, бидејќи абнормалните остеокласти долготрајно и подеднакво се осетливи на калцитонинот.

Калцитонинот има и низа делувања надвор од скелетот. Така е најдено дека ја инхибира дозно-зависно секрецијата во желудникот и екзокрината секреција на панкреасот. Кај повеќе врсти на животни и здрави луѓе бил намален волуменот на секрецијата на желудникот, зголемен рН односно смалена слободната и вкупната киселина, и намалено лачењето на пепсинот. Кај улкусните болни, дошло и до намалување на зголемените нивоа на гастринот. Во експерименти кај стаорци со синтетскиот калцитонин на лососот, се успеало да се антагонизира делувањето на низа улцерогени агенси. Кај луѓето и кај мачки калцитонинот ја инхибира секрецијата на ензимите од панкреас предизвикана со стимулација на секретинот, холецистокининот-панкреозиминот, церулеинот или со инфузија на калциумот.

Калцитонинот ја кочи ресорпцијата на калциумот од цревата во присуство на витаминот D. Спротивно калцитонинот стимулира создавање на дихидроксихолекалциферолот во бубрегот и така индиректно доведува до подобра ресорбција на калциумот.

При терапевска примена на калцитонинот кај луѓе е забележано изразено аналгетско делување, посебно кога било поврзано со болестите на коскениот систем. При некои состојби аналгетскиот ефект настанал со латенција од повеќе дена, а кај некои многу бргу.

При тоа постојат периферни и централни зависни места. Ин витро е најдено дека калцитонинот ја инхибира синтезата на простагландините подеднакво јако како и индометацинот, со што се тумачи периферното аналгетско и антиинфламаторно дејство. Сепак и интравентрикуларната примена на многу мали дози на калцитонин од лососот кај стаорци и зајаци, значајно го зголемил прагот за болни дразби. Максимални аналгетски ефекти настануваат по 90 минути, и тие перзистирале подолго од 2 часа. Со налоксонот оваа аналгезија не можела да се антагонизира, а не дошло ни до толеранција после повеќедневна примена на калцитонинот.

Кај пациенти со фантомски болки после ампутација на екстремитет, дошло по интравенска примена од 200 I.E. на калцитонин (лосос) ½ час од апликацијата, до потполна аналгезија која траела од 5-22 дена. Слични долготрајни аналгетски ефекти се постигнати кај болни и по субарахноидална примена, и по епидурална примена.

Кај тумори на коските, метастази во коските и при други изразито болни состојби, терапевската примена на калцитонинот како аналгетик во литературата се повеќе се споменува.

Калцитонинот е тераписки испитан во терапија на постклимактерични остеопорози, посебно ако е текот акутен и ако е зголемен минералниот метаболизам на скелетот. Резултатите биле подобри ако терапијата била комбинирана со препаратите на хормоните на растот, калциумот, витаминот D и фосфатите.

Кај некои други облици на остеопороза како при трауматска остеоидистрофија, имобилизациона остеопороза, кортикостероидна остеопороза и слични состојби, била исто така докажана тераписката ефикасност на калцитонинот.

При Morbus Paget терапијата била изразито успешна со примена на калцитонин. Доаѓа до изразит пад на енормно зголемениот метаболизам на коските што се манифестира со намалувањето на нивото на алкалната фосфатаза во серумот и со намалено излажување на хидроксипролинот во урината. Сепак може да се развие и резистенција кон терапијата со неколку механизми.

Калцитонинот е многу ефикасно средство за брзо сузбивање на хиперкалциемичните кризи. Тоа е симптоматска терапија која може да се примени и додека сеуште не е утврден причинителот на хиперкалциемијата. Но при хронични хиперкалциемични состојби кога не е можно да се користи како етиолошка терапија, се препорачува негова примена со орални препарати на фосфатите.

Механизам на дејство:

Ендогениот калцитонин е полипептиден хормон вклучен во регулацијата на калциумот и метаболизмот на коските. Терапевтските форми на калцитонин најчесто можат да бидат: калцитонин (од тиреоидеа на свиња); синтетски хуман калцитонин - елкатонин, синтетски аналог на еел калцитонин и салкатонин, синтетички калцитонин од лосос. Сите овие калцитонини имаат можност за намалување на плазматските концентрации на калциум со намалување на опсегот на коскената ресорпција и се користат при Paget-ова болест, хиперкалцемија и болки при метастази на коските. Калцитонините обично се даваат преку инекција. Salkatonin може да се дава и интраназално, особено при постменопаузална остеопороза.

Синтетскиот калцитонин од лососот е супстанца која има хормонско делување подеднакво на човечкиот хормон, но тој е дваесетина пати појак и со подолго време на делување. До денес е докажана и објаснета структурата на калцитонинот во низа биолошки врсти и кај човекот. Сите овие хормони делуваат едновременно, а содржат 32 аминокиселини но со одредени разлики во составот. Делуваат многу значајно на регулацијата на метаболизмот на калциумот во организмот, а делуваат спротивно на паратиroidниот хормон и дихидроксихолекациферолот. Сепак улогата на калцитонинот во човечкиот организам не е до денес во целост позната.

Калцитонинот ја инхибира активноста на остеокластите, а делува и аналгетски на повеќе нивоа. Во експериментите е утврдено дека калцитонинот ја активира аденоциклизата и ги зголемува концентрациите на cAMP во остеокластите.

Во овие клетки се најдени и специфични рецептори за калцитонин. Специфични рецептори се најдени и во други ткива, како во бубрезите, белите дробови и мозокот, а посебно во медиобазалниот хипоталамус. Аналгетското дејство со централни ефекти може да се поврзе и со најдените калцитонински рецептори во рбетната срцевина, nucleus tractus spinalis, nucleus raphe.

Афинитетот на калцитонинот од лосос кон рецепторите како и кон зголемувањето на концентрациите на cAMP бил значително повисок во однос на активноста на калцитонинот од човек и свиња.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ:

Калцитонинот е полипептид, па поради тоа не е можна примена преку дигестивниот тракт. Ресорпцијата на калцитонин (лосос) после и.м. или с.с. апликација е добра со биорасположивост од околу 66% односно 71%.

По субкутана инекција на 19,9 μg на салкатонин на 16 здрави доброволци, апсорпцијата била брза со апсорпционен полуживот од 23,4 минути.

Волуменот на дистрибуција по i.v. апликација изнесува 11 литри, а фазата на дистрибуција била брза. Полувремето на дистрибуција по i.m. апликација било 12 минути, а по s.c. апликација 11 минути.

По примена во ткивото, максимални концентрации се постигнуваат по околу 30 минути, а потоа опаѓаат до околу 6 часа. Динамична рамнотежа се постигнува за 4-6 часа. Максималните плазматски концентрации се движат од 384 pg/ml по 60 минути од апликацијата на субкутана инекција на 19,9 μg салкатонин, проследени со брза елиминација со полуживот од 87 минути.

Биотрансформацијата и излучувањето на калцитонинот (свински, хуман, лосос) се разликуваат од местото и опсегот на метаболизмот. Свинскиот калцитонин главно се метаболизира преку хепарот, додека пак, човечкиот и лососовиот се деградираат преку бубрези, но и во крвта и периферните ткива. Лососовиот калцитонин е најотпорен кон деградација.

Полуживотот на елиминација за сите три врсти на апликација изнесувал 1-1.5 часа.

Инактивираните метаболити и мал дел од непроменетиот лек се излучуваат во урината.

По интраназална администрација на дози од 200-400 I.E., максималните плазматски концентрации се постигнуваат по 20-60 минути по администрацијата. Споредбата помеѓу интраназален спреј и ректална примена (супозитории) покажува разлика од 6-8 пати повисоки плазматски концентрации (ректално), но овие концентрации се јавиле покасно (по 2 часа). Други автори дошле до податок дека интраназалниот калцитонин слабо се апсорбира, но дека апсорпцијата се подобрува кога се користат сурфактанти: дихидрофузинат или глукохолат.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на препаратот:

Несакани фармакодинамски ефекти на главните органски системи :

Калцитонинот на лососот не предизвикува (до 50 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) кај кучиња промени на крвниот притисок ниту пак на фреквенцијата на срцето. Волуменот на урината, натриурезата и хлоруријата нешто се зголемени.

Кај мачките инфузија од 4 $\mu\text{g/kg/min}$ предизвикува благ пад на крвниот притисок, а нема влијание на работата на срцето, дишењето, ширината на зеницата.

Кај мајмуни дошло со 50 $\mu\text{g/kg/ден}$ и.м. во тек на 7 дена, во првите денови до преодна намалување на земањето на храна. После и.п. апликација кај мишки (3-30 $\mu\text{g/kg}$) не биле регистрирани никакви ефекти на функцијата на нервниот систем.

Концентрациите до 1 $\mu\text{g/ml}$ не предизвикале директни ефекти на експерименталните модели, на изолирани мазни мускули, а немало ниту антагонизам.

Акутна токсичност:

Акутната орална токсичност на калцитонин кај глвци, стаорци и кучиња после (i.v., i.m., i.p.) администрација изнесува околу 400 I.E./kg.

Глвци: Поединечна доза од 8 g/kg i.v. и 10 g/kg i.p., s.c. не предизвикала клинички знаци на акутна токсичност и угинување.

Стаорци: Поединечна доза од 8 g/kg i.v. и 10 g/kg s.c. не предизвикала клинички знаци на акутна токсичност и угинување.

Кучиња: Поединечна доза од 10 g/kg i.v.; i.p., s.c. не предизвикала клинички знаци на акутна токсичност и угинување.

Резултатите од овие студии покажуваат дека вредностите на LD₅₀ на калцитонин се повисоки од 8 g/kg i.v. и 10 g/kg i.v., s.c., i.p. Исто така, овие студии индицираат широка маргина на безбедност за употреба помеѓу терапевтските дози и леталните дози кај животни.

Калцитонин (лосос) аплициран кај мишки, стаорци и зајаци интрамускулно (100 µg/kg), не покажал никакви знаци на токсичност во текот на следење од 8 дена.

Калцитонин (лосос) аплициран кај стаорци и зајаци во вена (1000 µg/kg) не предизвикал угинување. Истото било и кај зајаци. Кај стаорци дошло до краткотраен тремор.

Хронична токсичност:

Во експерименти кај стаорци (6 месеци, 0.5-20-80 I.E./kg/s.c.) не предизвикал никакви знаци на токсичност сем тоа што животните поспоро добивале на тежина.

Кај кучиња (6 месеци, 0.5-20-80 I.E./kg/den s.c.) не предизвикале никакви знаци на токсичност.

Забележана е зголемена инциденца на питуитарни аденоми при 1-годишна студија на стаорци од сојот Speague-Dawley, на кои им е давана доза од 20-80 I.E./kg/ден и на Fisher-стаорци со 80 I.E./kg/ден. Релевантноста на овие податоци за луѓето не е позната.

Тератоген потенцијал:

Калцитонин предизвикува намалување во тежината на фетусите на зајаци кога им се даваат дози 14-56 пати од препорачаните за човечка употреба.

Во експериментите за тератогеност (0.5-25 µg/kg/ден и.м.) кај стаорци и зајаци, лекот не покажал било какви знаци на ембриотоксичност и тератогеност.

Канцероген и мутаген потенцијал:

Не постојат податоци за канцерогениот потенцијал на калцитонин.

Калцитонин од лосос не поседувал мутагено дејство во тестови на *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* и на Chinese hamster V79 cells.

6.1. Експципиенси:

Glacial acetic acid 2,00 mg; sodium acetate 3H₂O 2,00 mg, Sodium chloride 7,50 mg ; water for injectable preparations.

6.2. Инкомпатибилија:

Не е позната

6.3. Посебни услови за чување:

Да не се чува заштитено од светло и на температура меѓу 2-8 °C.

Да се чува понастрана од дофат на деца.

6.4. Пакување:

Пакување од 5 x 1мл ампули од **50 I.E./ml**

Пакување од 5 x 1мл ампули од **100 I.E./ml**

7.О.Име и адреса на производителот:

Laboratorie Italiano Biochemico LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11-22036 ERBA (CO) -ITALY

8.О. Дата на прва регистрација**9.О. Дата на последна ревизија на СПЦ**

Септември 2006