

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC e' quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti calcitonina. Il testo era quello valido all'epoca.

Esso non e' successivamente mantenuto od aggiornato da parte dell'EMEA, e potrebbe percio' non rappresentare il testo attuale.

CALCITONINA DI SALMONE INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nomi di fantasia del prodotto <dosaggio> <forma farmaceutica>}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Specifica per azienda.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La calcitonina è indicata per:

- Prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione come in pazienti che hanno recentemente subito fratture di natura osteoporotica
- Malattia di Paget
- Ipercalcemia da tumori maligni

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Impiegare in soggetti dai 18 anni di età in su per via sottocutanea, intramuscolare o per infusione endovenosa (specifico per prodotto).

La calcitonina di salmone può essere somministrata prima di andare a letto per ridurre l'incidenza di nausea o vomito che possono verificarsi soprattutto all'inizio della terapia.

Prevenzione della perdita acuta di massa ossea:

La dose raccomandata è di 100 UI al giorno o 50 UI due volte al giorno da 2 a 4 settimane somministrate per via sottocutanea o intramuscolare. La dose può essere ridotta a 50 UI al giorno all'inizio della fase di rimobilizzazione. Il trattamento deve essere continuato finché i pazienti tornano ad essere totalmente mobilizzati.

Malattia di Paget:

La dose raccomandata è di 100 UI al giorno per iniezione sottocutanea o intramuscolare, tuttavia è stato raggiunto un miglioramento clinico e biochimico al dosaggio minimo di 50 UI tre volte alla settimana. La dose deve essere modificata a seconda delle necessità individuali del paziente. La durata della terapia dipende dalle indicazioni per le quali il trattamento è richiesto e dalla risposta del paziente. L'effetto della calcitonina può essere monitorato attraverso la misurazione di appropriati indicatori di rimodellamento osseo, come i livelli sierici della fosfatasi alcalina o i livelli urinari dell'idrossiprolina o desossipiridinolina. Il dosaggio può essere ridotto in seguito a miglioramento delle condizioni del paziente.

Ipercalcemia da tumori maligni:

La dose iniziale raccomandata è di 100 UI ogni 6-8 ore per iniezione sottocutanea o intramuscolare. In aggiunta, la calcitonina di salmone può essere somministrata per iniezione endovenosa in seguito a precedente reidratazione.

Se dopo uno o due giorni la risposta non è soddisfacente, il dosaggio può essere aumentato ad un massimo di 400 UI ogni 6-8 ore. In casi di particolare gravità o di emergenza l'infusione endovenosa, contenente fino a 10 UI/kg di peso corporeo in 500 ml di soluzione di sodio cloruro allo 0,9%, può essere somministrata in un arco di tempo di almeno 6 ore.

Uso in pazienti anziani, in soggetti con compromissione della funzionalità epatica e renale

L'esperienza clinica ha dimostrato che la tollerabilità della calcitonina nei pazienti anziani non è ridotta, e non sono necessarie modifiche della posologia. Lo stesso vale per i pazienti con alterata funzionalità epatica. La clearance metabolica è molto più bassa in pazienti con un'insufficienza renale allo stadio finale piuttosto che in volontari sani. Tuttavia la rilevanza clinica di queste evidenze non è nota (vedere par. 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Inoltre la calcitonina è controindicata in pazienti con ipocalcemia.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Poiché la calcitonina è un polipeptide, esiste la possibilità di reazioni di ipersensibilità generalizzata e di reazioni di tipo allergico compresi casi isolati di shock anafilattico che si sono verificati in pazienti in trattamento con calcitonina. Tali reazioni devono essere differenziate dall'arrossamento generalizzato che locale accompagnato da sensazione di calore, che rappresenta un effetto indesiderato comune non allergico della calcitonina (vedere 4.8). Nei pazienti per i quali si sospetti una sensibilità verso la calcitonina, si consiglia di effettuare dei test di reazione cutanea prima di iniziare il trattamento con calcitonina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

In seguito a somministrazione di calcitonina, i livelli sierici di calcio possono diminuire in via transitoria al di sotto dei valori normali, cosa che è maggiormente evidente all'inizio della terapia nei pazienti con un ricambio osseo particolarmente elevato. Questo effetto viene diminuito quando l'attività osteoclastica è ridotta. Tuttavia si deve impiegare cautela nei pazienti che assumono contemporaneamente glicosidi cardiaci o bloccanti dei canali del calcio. Il dosaggio di questi farmaci può essere rivisto poiché i loro effetti possono essere modificati da cambiamenti nelle concentrazioni cellulari di elettroliti.

L'utilizzo di calcitonina in associazione a bifosfonati può portare ad un effetto additivo sul riassorbimento dell'osso.

4.6 Gravidanza ed allattamento

La calcitonina non è stata studiata in donne in gravidanza. La calcitonina deve essere utilizzata in gravidanza solo se il trattamento è considerato dal medico assolutamente necessario.

Non è noto se tale sostanza viene escreta nel latte materno. Negli animali la calcitonina di salmone diminuisce la lattazione e viene escreta nel latte (vedere 5.3). Pertanto non è raccomandato allattare durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati sull'effetto della calcitonina iniettabile sulla capacità di guidare e di usare macchinari. La calcitonina iniettabile può causare un transitorio senso di instabilità (vedere par. 4.8 Effetti indesiderati) che potrebbe compromettere la risposta del paziente. Pertanto i pazienti devono essere avvisati che si potrebbe verificare un transitorio senso di instabilità. In questo caso non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Valutazione della frequenza:

Molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi casi isolati.

Apparato gastrointestinale

Molto comuni: nausea con o senza vomito si è verificata in circa il 10% dei pazienti trattati con calcitonina. L'effetto è più evidente all'inizio della terapia e tende a diminuire o a scomparire con una somministrazione continua o con una riduzione del dosaggio. Se richiesto, può essere somministrato un antiemetico. Nausea/vomito sono meno frequenti se l'iniezione viene fatta alla sera e dopo i pasti.

Non comuni: diarrea.

Sistema vascolare

Molto comuni: arrossamento della pelle (del volto o della parte superiore del corpo). Tali eventi non sono reazioni allergiche ma sono dovuti a un effetto farmacologico, e di solito si verificano da 10 a 20 minuti dopo la somministrazione.

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Non comuni: reazioni infiammatorie locali al sito di somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

Cute e annessi

Non comuni: rash cutanei

Disturbi del sistema nervoso

Non comuni: sensazione di gusto metallico; senso di instabilità.

Sistema urinario

Non comuni: diuresi

Sistema del metabolismo e nutrizione

Rari: in caso di pazienti con un elevato rimodellamento osseo (Morbo di Paget e pazienti giovani) si può verificare una diminuzione transitoria della calcemia, di solito asintomatica, tra la 4^a e la 6^a ora dalla somministrazione.

Ricerche

Rari: si sono raramente sviluppati anticorpi neutralizzanti la calcitonina. Lo sviluppo di tali anticorpi non è di solito correlato a perdita di efficacia clinica, sebbene la loro presenza in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine ad alte dosi di calcitonina possa comportare una riduzione della risposta al prodotto. Sembra che la presenza di anticorpi non sia correlata alle reazioni allergiche, che sono rare. La diminuzione dell'attività dei recettori della calcitonina può anche portare ad una riduzione della risposta clinica in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine.

Sistema immunitario

Molto rari: reazioni di tipo allergico grave, come broncospasmo, gonfiore della lingua e della faringe, e, in casi isolati, anafilassi.

4.9 Sovradosaggio

Quando la calcitonina è somministrata per via parenterale si possono verificare i seguenti effetti indesiderati dose-dipendenti: nausea, vomito, arrossamento e senso di instabilità. Sono state somministrate per via parenterale dosi singole (fino a 10.000 UI) di calcitonina di salmone senza che si siano verificati effetti indesiderati differenti da nausea, vomito ed esacerbazione di effetti farmacologici.

In caso di sintomi da sovradosaggio, si deve ricorrere ad un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: ormone antiparatiroideo, codice ATC: H05BA01 (calcitonina di salmone).

E' stato dimostrato che le proprietà farmacologiche dei peptidi sintetici e ricombinanti sono equivalenti da un punto di vista qualitativo e quantitativo.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La calcitonina è un ormone che regola l'omeostasi del calcio, inibisce il riassorbimento osseo attraverso una diretta azione sugli osteoclasti. Inibendo l'attività degli osteoclasti attraverso dei recettori specifici, la calcitonina di salmone diminuisce il riassorbimento osseo. In studi di farmacologia, la calcitonina ha dimostrato di avere attività analgesica in modelli animali. La calcitonina di salmone riduce marcatamente il ricambio osseo in presenza di condizioni caratterizzate da un aumentato tasso di riassorbimento osseo come nel morbo di Paget e nella perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione.

Attraverso studi istomorfometrici dell'osso condotti sia nell'uomo che nell'animale è stato dimostrato che la calcitonina non produce difetti nella mineralizzazione.

In seguito a somministrazione di calcitonina sia in volontari sani che in pazienti con patologie ossee, inclusi il morbo di Paget e l'osteoporosi, è stata osservata diminuzione del riassorbimento osseo dovuta probabilmente a una diminuzione della escrezione urinaria di idrossiprolina e desossipiridinolina.

L'effetto della calcitonina sull'abbassamento dei livelli del calcio è causato sia da una diminuzione del passaggio di calcio dalle ossa ai fluidi extracellulari sia da una inibizione del riassorbimento del calcio a livello del tubulo renale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali sulla sostanza attiva

La calcitonina di salmone viene rapidamente assorbita ed eliminata.

I picchi di concentrazioni plasmatiche si raggiungono entro la prima ora dalla somministrazione.

Studi sugli animali hanno dimostrato che la calcitonina in seguito a somministrazione parenterale è principalmente metabolizzata nel rene per proteolisi. I metaboliti perdono la specifica attività biologica della calcitonina.

La biodisponibilità in seguito a somministrazione sottocutanea e intramuscolare nell'uomo è elevata e simile nelle due vie di somministrazione (71% e 66%, rispettivamente).

La calcitonina viene assorbita in poco tempo ed ha una breve emivita di eliminazione, rispettivamente 10-15 minuti e 50-80 minuti. La calcitonina di salmone è principalmente e quasi esclusivamente degradata nel rene, formando dei frammenti di molecola farmacologicamente inattivi. Pertanto, la clearance metabolica è molto più bassa in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale piuttosto che in volontari sani. Tuttavia, la rilevanza clinica di tali evidenze non è nota.

Il legame alle proteine plasmatiche è compreso tra 30 e 40%.

Caratteristiche nei pazienti

C'è una correlazione tra la dose di calcitonina somministrata per via sottocutanea e le concentrazioni al picco. In seguito a somministrazione per via parenterale di 100 UI di calcitonina, la concentrazione

plasmatica al picco è tra 200 e 400 pg/ml. Concentrazioni plasmatiche maggiori possono essere associate ad un'umentata incidenza di nausea e vomito.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi convenzionali su animali da laboratorio per la valutazione della tossicità a lungo termine, degli effetti sulla funzione riproduttiva, del potere mutageno e della carcinogenesi. La calcitonina di salmone è priva di potenziale embriotossico, teratogeno e mutageno.

E' stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori ipofisari nel ratto a cui era stata somministrata calcitonina di salmone per 1 anno. Ciò è considerato un effetto specie-specifico, privo di alcuna rilevanza clinica.

La calcitonina di salmone non passa la placenta.

E' stata osservata la soppressione della produzione di latte in animali che allattavano a cui era stata somministrata calcitonina.

La calcitonina è secreta nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

6.2 Incompatibilità

6.3 Periodo di validità

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e per lo smaltimento>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

{Nome ed indirizzo}

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

CALCITONINA UMANA INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nomi di fantasia del prodotto <dosaggio> <forma farmaceutica>}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Specifica per azienda

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (specifico per azienda).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La calcitonina è indicata per:

- Prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione come in pazienti che hanno recentemente subito fratture di natura osteoporotica
- Malattia di Paget
- Ipercalcemia da tumori maligni

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Impiegare in soggetti dai 18 anni di età in su per via sottocutanea, intramuscolare o per infusione endovenosa (specifico per prodotto).

La calcitonina umana può essere somministrata prima di andare a letto per ridurre l'incidenza di nausea o vomito che possono verificarsi soprattutto all'inizio della terapia.

Prevenzione della perdita acuta di massa ossea:

La dose raccomandata è di 0,5 mg al giorno o 0,25 mg due volte al giorno da 2 a 4 settimane, somministrati per via sottocutanea o intramuscolare. La dose può essere ridotta a 0,25 mg al giorno all'inizio della rimobilizzazione. Il trattamento deve essere continuato finché i pazienti vengono completamente mobilizzati.

Malattia di Paget:

Il dosaggio deve essere adattato individualmente in funzione delle necessità del paziente. Di regola, si raccomanda che il trattamento venga iniziato con una dose di 0.5 mg iniettati per via sottocutanea o intramuscolare, una volta al giorno, per parecchie settimane. A seconda della risposta del paziente, tale dosaggio può di conseguenza essere aumentato a 0.5 mg due volte al giorno o ridotto in caso di terapia di mantenimento, per esempio 0.25 mg al giorno o 0.5 mg 2-3 volte a settimana.

Per poter meglio valutare l'efficacia della calcitonina umana si deve effettuare la misurazione della fosfatasi alcalina sierica e della escrezione urinaria di idrossiprolina prima di iniziare la terapia, durante i primi tre mesi e a determinati intervalli (approssimativamente 3-6 mesi), se la terapia deve essere continuata. Aggiustamenti del dosaggio devono essere effettuati in seguito ad evidenze cliniche e radiologiche, come anche in seguito a modifiche dei valori della fosfatasi alcalina sierica e della escrezione urinaria di idrossiprolina.

Il trattamento deve essere continuato per 6 mesi o più. Se alla sospensione della terapia segue una nuova esacerbazione (rilevata da un aumento dei parametri biochimici e da una ripresentazione di sintomi o segni radiologici), il trattamento deve essere ripreso.

Ipercalcemia da tumori maligni:

Per il trattamento in forma acuta, somministrare 0.5 mg di calcitonina umana ogni 6 ore per infusione endovenosa lenta, dopo precedente reidratazione. Misurare il calcio sierico ogni 6 ore. Dodici ore dopo il ritorno a livelli normali del calcio sierico, il trattamento può essere sospeso.

L'effetto terapeutico di solito si ottiene entro le prime 24 ore di trattamento. In pazienti con cui si ottengono dei risultati non completi, un aumento del dosaggio non comporta una ulteriore riduzione del calcio sierico. Un nuovo aumento dei livelli di calcio sierico si osserva pochi giorni dopo dalla sospensione del trattamento.

Uso in pazienti anziani, in soggetti con compromissione della funzionalità epatica e renale

L'uso di calcitonina nei pazienti anziani ha mostrato che non viene ridotta la tollerabilità del farmaco o che non è necessario modificare la posologia. Lo stesso vale per i pazienti con alterata funzionalità epatica.

La clearance metabolica è molto più bassa in pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio rispetto ai volontari sani. Tuttavia, la rilevanza clinica di tale azione non è nota (vedere par. 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Inoltre la calcitonina è controindicata in pazienti con ipocalcemia.

4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

La calcitonina, essendo un polipeptide, può dar luogo ad insorgenza di reazioni di ipersensibilità generalizzata e di reazioni di tipo allergico compresi casi isolati di shock anafilattico che si sono verificati nei pazienti in trattamento con calcitonina. Tali reazioni devono essere differenziate da un arrossamento sia generalizzato che locale accompagnato da sensazione di calore, che è un effetto indesiderato comune non allergico della calcitonina (vedere 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In seguito a somministrazione di calcitonina i livelli sierici di calcio possono diminuire in via transitoria al di sotto dei valori normali, cosa che è maggiormente evidente all'inizio della terapia nei pazienti con un ricambio osseo particolarmente elevato. Questo effetto viene diminuito quando l'attività osteoclastica è ridotta. Tuttavia si deve impiegare cautela nei pazienti che assumono contemporaneamente glicosidi cardiaci o bloccanti dei canali del calcio. Il dosaggio di questi farmaci può essere rivisto poichè i loro effetti possono essere modificati da cambiamenti nelle concentrazioni cellulari di elettroliti.

L'utilizzo di calcitonina in associazione a bifosfonati può portare ad un effetto additivo sul riassorbimento dell'osso.

4.6 Gravidanza ed allattamento

La calcitonina non è stata studiata in donne in gravidanza. Non c'è evidenza da studi condotti sugli animali che la calcitonina umana sia priva di potenziale teratogeno e di differenti eventi avversi, a carico dell'embrione e/o del feto. La calcitonina deve essere utilizzata in gravidanza solo se il trattamento è considerato dal medico assolutamente necessario.

Non è noto se tale sostanza viene escreta nel latte materno. Pertanto non è raccomandato allattare durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati sull'effetto della calcitonina iniettabile sulla capacità di guidare e di usare macchinari. La calcitonina iniettabile può causare un transitorio senso di instabilità (vedere par. 4.8 Effetti indesiderati) che potrebbe compromettere la risposta del paziente. Pertanto i pazienti devono essere avvisati che si potrebbe verificare un transitorio senso di instabilità. In questo caso non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Valutazione della frequenza:

Molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi casi isolati.

Apparato gastrointestinale

Molto comuni: nausea con o senza vomito si è verificata in circa il 10% dei pazienti trattati con calcitonina. L'effetto è più evidente all'inizio della terapia e tende a diminuire o a scomparire con una somministrazione continua o con una riduzione del dosaggio. Se richiesto, può essere somministrato un antiemetico. Nausea/vomito sono meno frequenti se l'iniezione viene fatta alla sera e dopo i pasti.

Non comuni: diarrea

Sistema vascolare

Molto comuni:

arrossamento della pelle (del volto o della parte superiore del corpo). Tali eventi non sono reazioni allergiche ma sono dovuti a un effetto farmacologico, e di solito si verificano da 10 a 20 minuti dopo la somministrazione.

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Non comuni: reazioni infiammatorie locali al sito di somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

Cute e annessi

Non comuni: rash cutanei

Disturbi del sistema nervoso

Non comuni: sensazione di gusto metallico; senso di instabilità.

Sistema urinario

Non comuni: diuresi

Sistema del metabolismo e nutrizione

Rari: in caso di pazienti con un elevato rimodellamento osseo (Morbo di Paget e pazienti giovani) si può verificare una diminuzione transitoria della calcemia, di solito asintomatica, tra la 4^a e la 6^a ora dalla somministrazione.

Sistema immunitario

Molto rari: reazioni di tipo allergico grave, come broncospasmo, gonfiore della lingua e della faringe, e, in casi isolati, anafilassi.

Ricerche

Il rischio di sviluppare anticorpi neutralizzanti la calcitonina, anche in caso di terapia a lungo termine, è basso perchè la sequenza amminoacidica è identica a quella della calcitonina umana endogena.

4.9 Sovradosaggio

Quando la calcitonina è somministrata per via parenterale si possono verificare i seguenti effetti indesiderati dose-dipendenti: nausea, vomito, arrossamento e senso di instabilità. Tuttavia non sono stati registrati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: ormone antiparatiroideo, codice ATC: H05BA03 (calcitonina umana sintetica).

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La calcitonina è un ormone che regola l'omeostasi del calcio, inibisce il riassorbimento osseo attraverso una diretta azione sugli osteoclasti. Inibendo l'attività degli osteoclasti attraverso dei recettori specifici, la calcitonina umana diminuisce il riassorbimento osseo. In studi di farmacologia, la calcitonina ha dimostrato di avere attività analgesica in modelli animali. La calcitonina umana riduce marcatamente il ricambio osseo in presenza di condizioni caratterizzate da un aumentato tasso di riassorbimento osseo come nel morbo di Paget e nella perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione.

Attraverso studi istomorfometrici dell'osso condotti sia nell'uomo che nell'animale è stato dimostrato che la calcitonina non produce difetti nella mineralizzazione.

In seguito a somministrazione di calcitonina sia in volontari sani che in pazienti con patologie ossee, incluso il morbo di Paget e l'osteoporosi, è stata osservata diminuzione del riassorbimento osseo dovuta a una diminuzione della escrezione urinaria di idrossiprolina e deossipiridinolina.

L'effetto della calcitonina sull'abbassamento dei livelli del calcio è causato sia da una diminuzione del passaggio di calcio dalle ossa ai fluidi extracellulari sia da una inibizione del riassorbimento del calcio a livello del tubolo renale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a dosi singole intramuscolari e sottocutanee di calcitonina sintetica umana, l'assorbimento sistemico di calcitonina esogena è rapido. I livelli sierici medi al picco si raggiungono entro 20 minuti dalla presa per entrambe le vie di somministrazione. Le concentrazioni sieriche al picco sono mediamente pari a 4 ng/ml dopo iniezione i.m. e 3-5 ng/ml dopo iniezione sottocutanea di dosi pari a 0.5 mg. Le dosi i.m. e s.c. (0.5 mg) sono bioequivalenti in termini di AUC sieriche. Le concentrazioni al picco ed i valori di AUC di calcitonina esogena nel siero aumenta in maniera proporzionale con dosi sottocutanee di 0.25 mg e 0.50 mg di calcitonina sintetica umana. La calcitonina esogena viene eliminata rapidamente dal circolo, con un'apparente emivita media di 1.1 ore dopo somministrazione i.m. e 1.1 – 1.4 ore dopo somministrazione sottocutanea.

Allo steady state, viene mantenuta una clearance metabolica media di circa 600 ml/min durante infusione endovenosa costante di calcitonina umana. Dopo iniezione endovenosa singola, è stato registrato un valore medio di 720 ml/min. Il volume apparente di distribuzione è di media pari a 11.4 l, che corrisponde a 0.15 l/kg, calcolati per un peso corporeo di 75 kg.

Dopo somministrazione endovenosa singola di I-calcitonina sintetica umana, il 95% della dose viene escreto nelle urine in 48 ore; il 2.4% della dose è considerato come I-calcitonina immodificata ed il resto come prodotti iodati di degradazione.

La calcitonina umana è principalmente e quasi esclusivamente degradata a livello renale, formando dei frammenti di molecola farmacologicamente inattivi. Pertanto, la clearance metabolica è molto più bassa in pazienti con un'insufficienza renale allo stadio finale piuttosto che nei volontari sani. Tuttavia la rilevanza clinica di queste evidenze non è nota.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La calcitonina umana non è risultata direttamente mutagena nei test *in vitro* effettuati sui batteri e sul sistema eucariota o nei test *in vivo* sui mammiferi. Essa ha dato risultati positivi nei test di mutagenesi effettuati sui batteri in presenza di un sistema di attivazione metabolica. Queste evidenze sono molto probabilmente una conseguenza dell'ossidazione degli aminoacidi rilasciati per idrolisi o sono un segno di alterazione nella crescita batterica per idrolisi dei prodotti e non sono considerati un indice di mutagenesi della calcitonina umana.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi a lungo termine con calcitonina umana.

Con calcitonina umana non sono stati condotti studi di riproduzione sugli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

6.2 Incompatibilità

6.3 Periodo di validità

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e per lo smaltimento>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

{Nome ed indirizzo}

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ELCATONIN INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nomi di fantasia del prodotto <dosaggio> <forma farmaceutica>}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Elcatonin è un analogo della calcitonina d'anguilla.

Specifica per azienda.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Elcatonin è indicata per:

- Prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione come in pazienti che hanno recentemente subito fratture di natura osteoporotica
- Malattia di Paget
- Ipercalcemia da tumori maligni

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Impiegare in soggetti dai 18 anni di età in su per via , intramuscolare o per infusione endovenosa (specifico per prodotto).

Elcatonin può essere somministrata prima di andare a letto per ridurre l'incidenza di nausea o vomito che possono verificarsi soprattutto all'inizio della terapia.

Prevenzione della perdita acuta di massa ossea:

La dose raccomandata è di 40 UI al giorno da 2 a 4 settimane somministrate per via intramuscolare. La dose può essere ridotta a 40 UI a giorni alterni all'inizio della fase di rimobilizzazione. Il trattamento deve essere continuato finché i pazienti tornano ad essere totalmente mobilizzati.

Malattia di Paget:

La dose raccomandata è di 40 UI al giorno per iniezione intramuscolare, tuttavia è stato raggiunto un miglioramento clinico e biochimico al dosaggio minimo di 40 UI tre volte alla settimana. La dose deve essere modificata a seconda delle necessità individuali del paziente. L'effetto della calcitonina può essere monitorato con la misurazione di markers del rimodellamento osseo, quali la fosfatasi alcalina sierica o l'idrossiprolina o deossipiridinolina urinarie. La durata della terapia dipende dalle indicazioni per le quali il trattamento è richiesto e dalla risposta del paziente, ma dovrebbe essere di almeno 3 mesi. Il dosaggio può essere ridotto in seguito a miglioramento delle condizioni del paziente.

Ipercalcemia da tumori maligni:

La dose iniziale raccomandata è di 40 UI ogni 6-8 ore per iniezione intramuscolare. In aggiunta, elcatonin può essere somministrata per iniezione endovenosa in seguito a precedente reidratazione.

Se dopo uno o due giorni la risposta non è soddisfacente, il dosaggio può essere aumentato ad un massimo di 80 U.I. ogni 6-8 ore.

Uso in pazienti anziani, in soggetti con compromissione della funzionalità epatica e renale

L'uso di calcitonina nei pazienti anziani ha mostrato che non viene ridotta la tollerabilità del farmaco o che non è necessario modificare la posologia. Lo stesso vale per i pazienti con alterata funzionalità epatica. La clearance metabolica è molto più bassa in pazienti con un'insufficienza renale allo stadio finale piuttosto che in volontari sani. Tuttavia la rilevanza clinica di queste evidenze non è nota (vedere par. 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Inoltre la calcitonina è controindicata in pazienti con ipocalcemia.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

La calcitonina, essendo un polipeptide, può dar luogo ad insorgenza di reazioni di ipersensibilità generalizzata e di reazioni di tipo allergico compresi casi isolati di shock anafilattico che si sono verificati nei pazienti in trattamento con calcitonina. Tali reazioni devono essere differenziate da un arrossamento sia generalizzato che locale accompagnato da sensazione di calore, che è un effetto indesiderato comune non allergico della calcitonina (vedere 4.8). Nei pazienti per i quali si sospetti una sensibilità verso la calcitonina, si consiglia di effettuare dei test di reazione cutanea prima di iniziare il trattamento con elcatonin.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

In seguito a somministrazione di elcatonina i livelli sierici di calcio possono diminuire in via transitoria al di sotto dei valori normali, cosa che è maggiormente evidente all'inizio della terapia nei pazienti con un ricambio osseo particolarmente elevato. Questo effetto viene diminuito quando l'attività osteoclastica è ridotta. Tuttavia si deve impiegare cautela nei pazienti che assumono contemporaneamente glicosidi cardiaci o bloccanti dei canali del calcio. Il dosaggio di questi farmaci può essere rivisto poiché i loro effetti possono essere modificati da cambiamenti nelle concentrazioni cellulari di elettroliti.

L'utilizzo di calcitonina in associazione a bifosfonati può portare ad un effetto additivo sul riassorbimento dell'osso.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Elcatonin non è stata studiata in donne in gravidanza. Elcatonin deve essere utilizzata in gravidanza solo se il trattamento è considerato dal medico assolutamente necessario.

Non è noto se tale sostanza viene escreta nel latte materno. Pertanto non è raccomandato allattare durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati sull'effetto della elcatonin iniettabile sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Elcatonin iniettabile può causare un transitorio senso di instabilità (vedere par. 4.8 Effetti indesiderati) che potrebbe compromettere la risposta del paziente. Pertanto i pazienti devono essere avvisati che si potrebbe verificare un transitorio senso di instabilità. In questo caso non devono guidare o usare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati durante il trattamento con elcatonin sono simili a quelli riportati dopo somministrazione di calcitonina di salmone.

Valutazione della frequenza:

Molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi casi isolati.

Apparato gastrointestinale

Molto comuni: nausea con o senza vomito si è verificata in circa il 10% dei pazienti trattati con calcitonina. L'effetto è più evidente all'inizio della terapia e tende a diminuire o a scomparire con una somministrazione continua o con una riduzione del dosaggio. Se richiesto, può essere somministrato un antiemetico. Nausea/vomito sono meno frequenti se l'iniezione viene fatta alla sera e dopo i pasti.

Non comuni: diarrea

Sistema vascolare

Molto comuni:

arrossamento della pelle (del volto o della parte superiore del corpo). Tali eventi non sono reazioni allergiche ma sono dovuti a un effetto farmacologico, e di solito si verificano da 10 a 20 minuti dopo la somministrazione.

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Non comuni: reazioni infiammatorie locali al sito di somministrazione endovenoso o intramuscolare.

Cute e annessi

Non comuni: rash cutanei

Disturbi del sistema nervoso

Non comuni: sensazione di gusto metallico; senso di instabilità.

Sistema urinario

Non comuni: diuresi

Sistema del metabolismo e nutrizione

Rari: in caso di pazienti con un elevato rimodellamento osseo (Morbo di Paget e pazienti giovani) si può verificare una diminuzione transitoria della calcemia, di solito asintomatica, tra la 4^a e la 6^a ora dalla somministrazione.

Ricerche

Rari: si sono raramente sviluppati anticorpi neutralizzanti la calcitonina. Lo sviluppo di tali anticorpi non è di solito correlato a perdita di efficacia clinica, sebbene la loro presenza in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine ad alte dosi di calcitonina possa comportare una riduzione della risposta al prodotto. Sembra che la presenza di anticorpi non sia correlata alle reazioni allergiche, che sono rare. La diminuzione dell'attività dei recettori della calcitonina può anche portare ad una riduzione della risposta clinica in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine.

Sistema immunitario

Molto rari: reazioni di tipo allergico grave, come broncospasmo, gonfiore della lingua e della faringe, e, in casi isolati, anafilassi.

4.9 Sovradosaggio

Quando la calcitonina è somministrata per via parenterale si possono verificare i seguenti effetti indesiderati dose-dipendenti: nausea, vomito, arrossamento e senso di instabilità. In caso di sintomi da sovradosaggio, si deve ricorrere ad un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: ormone antiparatiroideo, codice ATC: H05B A04 (elcatonin)

E' stato dimostrato che le proprietà farmacologiche dei peptidi sintetici e ricombinanti sono equivalenti da un punto di vista qualitativo e quantitativo.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La calcitonina è un ormone che regola l'omeostasi del calcio, inibisce il riassorbimento osseo attraverso una diretta azione sugli osteoclasti. Inibendo l'attività degli osteoclasti attraverso dei recettori specifici, la calcitonina diminuisce il riassorbimento osseo. In studi di farmacologia, la calcitonina ha dimostrato di avere attività analgesica in modelli animali. La calcitonina riduce marcatamente il ricambio osseo in presenza di condizioni caratterizzate da un aumentato tasso di riassorbimento osseo come nel morbo di Paget e nella perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione.

Attraverso studi istomorfometrici dell'osso condotti sia nell'uomo che nell'animale è stato dimostrato che la calcitonina non produce difetti nella mineralizzazione.

In seguito a somministrazione di calcitonina sia in volontari sani che in pazienti con patologie ossee, incluso il morbo di Paget e l'osteoporosi, è stata osservata diminuzione del riassorbimento osseo dovuta probabilmente a una diminuzione della escrezione urinaria di idrossiprolina e deossipiridinolina.

L'effetto della calcitonina sull'abbassamento dei livelli del calcio è causato sia da una diminuzione del passaggio di calcio dalle ossa ai fluidi extracellulari sia da una inibizione del riassorbimento del calcio a livello del tubolo renale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali sulla sostanza attiva

Elcatonin viene rapidamente assorbita ed eliminata.

I picchi di concentrazioni plasmatiche si raggiungono entro la prima ora dalla somministrazione.

Studi sugli animali hanno dimostrato che elcatonin in seguito a somministrazione parenterale è principalmente metabolizzata nel rene per proteolisi. I metaboliti perdono la specifica attività biologica dell'elcatonin.

La biodisponibilità in seguito a somministrazione intramuscolare nell'uomo è elevata e simile ad altre calcitonine.

Elcatonin viene assorbita in poco tempo ed ha una breve emivita di eliminazione di quasi 4 ore. Elcatonin intera ed i suoi metaboliti vengono escreti per via renale (73%) e biliare (7%)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi convenzionali su animali da laboratorio per la valutazione della tossicità a lungo termine, degli effetti sulla funzione riproduttiva, del potere mutageno. Elcatonin è priva di potenziale embriotossico, teratogeno e mutageno.

Elcatonin non passa la placenta.

E' stata osservata la soppressione della produzione di latte in animali che allattavano a cui era stata somministrata calcitonina.

La calcitonina è secreta nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

6.2 Incompatibilità

6.3 Periodo di validità

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e per lo smaltimento>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

{Nome ed indirizzo}

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

CALCITONINA DI SALMONE ENDONASALE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nomi di fantasia del prodotto <dosaggio> <forma farmaceutica>}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Specifico per azienda

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale stabilizzata per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Non è stata dimostrata riduzione di fratture all'anca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale stabilizzata la dose raccomandata di calcitonina per somministrazione endonasale è di 200 UI una volta al giorno.

Si raccomanda di associare il trattamento di calcitonina per somministrazione endonasale con un adeguato apporto di calcio e di vitamina D. La terapia deve essere continuata per un lungo periodo (vedere par. 5.1, Proprietà farmacodinamiche).

Uso in pazienti anziani, in soggetti con compromissione della funzionalità epatica e con insufficienza renale

L'ampio uso di calcitonina per somministrazione endonasale nei pazienti anziani ha mostrato che non viene ridotta la tollerabilità del farmaco o che non è necessario modificare la posologia. Lo stesso vale per i pazienti con alterata funzionalità renale o epatica.

Uso nei bambini

La calcitonina per somministrazione endonasale è indicata nelle donne in post-menopausa, il suo utilizzo nei bambini non è appropriato.

Note

Nel foglio illustrativo vengono riportate esattamente le istruzioni per l'uso per i pazienti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla calcitonina (vedere par. 4.8 Effetti indesiderati) o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere par. 6.1 Elenco degli eccipienti).

Inoltre la calcitonina è controindicata in pazienti con ipocalcemia.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Si consiglia di effettuare un esame al naso prima di iniziare il trattamento ed in presenza di disturbi nasali. Interrompere il trattamento con calcitonina per somministrazione endonasale qualora si sviluppassero gravi ulcerazioni della mucosa nasale (per esempio penetrazione al di sotto della mucosa

o forte sanguinamento). In caso di lieve ulcerazione, si deve interrompere temporaneamente il trattamento finché non sia avvenuta la completa cicatrizzazione.

Poiché la calcitonina é, un polipeptide, esiste la possibilità di reazioni di ipersensibilità generalizzata e di reazioni di tipo allergico compresi casi isolati di shock anafilattico che si sono verificati in pazienti in trattamento con calcitonina per somministrazione endonasale. Nei pazienti per i quali si sospetti una sensibilità verso la calcitonina, si consiglia di effettuare dei test di reazione cutanea prima di iniziare il trattamento.

Il benzalconio cloruro, eccipiente contenuto nel medicinale, è irritante e potrebbe quindi causare irritazione della mucosa nasale (specifico per azienda).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è stata riportata alcuna interazione della calcitonina di salmone somministrata per via endonasale con altri medicinali.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Poiché la calcitonina per somministrazione endonasale è indicata nelle donne in post-menopausa, non sono stati condotti studi clinici in donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento. Pertanto la calcitonina per somministrazione endonasale non deve essere somministrata a questo tipo di popolazione. Comunque gli studi effettuati su animali hanno dimostrato l'assenza di potenziale effetto embriotossico e teratogeno. Negli animali la calcitonina di salmone non oltrepassa la placenta.

Non è noto se la calcitonina di salmone viene escreta nel latte materno. Negli animali la calcitonina di salmone diminuisce la lattazione e viene escreta nel latte.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati sull'effetto della calcitonina per somministrazione endonasale sulla capacità di guida e di usare macchinari. La calcitonina per somministrazione endonasale può causare un transitorio senso di instabilità (vedere par. 4.8 Effetti indesiderati) che potrebbe compromettere la risposta del paziente. Pertanto i pazienti devono essere avvisati che si potrebbe verificare un transitorio senso di instabilità. In questo caso non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Valutazione della frequenza:

Molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi casi isolati.

Apparato gastrointestinale

Comuni: nausea, diarrea, dolore addominale

Non comuni: vomito

Sistema vascolare

Comuni: arrossamento accompagnato da sensazione di calore

Non comuni: ipertensione

Disturbi respiratori

Molto comuni: rinite (includendo secchezza della mucosa nasale, edema nasale, congestione nasale, starnuti, rinite allergica), effetti indesiderati aspecifici a livello del naso (esempio, irritazione, rash papuloso, alterazione del senso dell'olfatto, eritema, abrasioni).

Comuni: rinite ulcerativa, sinusite, epistassi, faringite.

Non comuni: tosse.

Questi effetti indesiderati sono generalmente moderati (circa l'80% dei casi riportati) e solo meno del 5% dei casi richiede la sospensione del trattamento.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: senso di instabilità, cefalea, alterazione del senso del gusto

Organi di senso

Non comuni: alterazione della vista

Cute e annessi

Non comuni: edema (edema del volto, edema periferico e anasarca)

Apparato muscoloscheletrico

Comuni: dolore muscoloscheletrico

Non comuni: artralgia

Sistema immunitario

Non comuni: reazioni di ipersensibilità quali reazioni generalizzate della pelle, arrossamento accompagnato da sensazione di calore, edema (edema del volto, edema periferico e anasarca), ipertensione, artralgia e prurito.

Molto rari: reazioni allergiche e di tipo-anafilattoide come tachicardia, ipotensione, collasso circolatorio e shock anafilattico

Ricerche

Rari: sviluppo di anticorpi neutralizzanti la calcitonina. Lo sviluppo di tali anticorpi non è di solito correlato a perdita di efficacia clinica, sebbene la loro presenza in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine ad alte dosi di calcitonina possa comportare una riduzione della risposta al prodotto. Sembra che la presenza di anticorpi non sia correlata alle reazioni allergiche, che sono rare. La diminuzione dell'attività dei recettori della calcitonina può anche portare ad una riduzione della risposta clinica in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine ad alte dosi.

Disordini generali

Comuni: fatica

Non comuni: sintomi influenzali

4.9 Sovradosaggio

Quando la calcitonina è somministrata per via parenterale si possono verificare i seguenti effetti indesiderati dose-dipendenti: nausea, vomito, arrossamento e senso di instabilità. Sono state somministrate per via parenterale dosi singole (fino a 10.000 UI) di calcitonina di salmone senza che si siano verificati effetti indesiderati differenti da nausea, vomito ed esacerbazione di effetti farmacologici. Tali eventi pertanto si potrebbero verificare in caso di sovradosaggio con calcitonina per somministrazione endonasale. Tuttavia la calcitonina per somministrazione endonasale somministrata fino a 1.600 UI in dose singola e fino a 800 UI al giorno per tre giorni non ha causato alcun effetto indesiderato grave. In caso di sintomi da sovradosaggio, si deve ricorrere ad un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: ormone antiparatiroideo, codice ATC: H05BA01 (calcitonina di salmone).

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La calcitonina è un ormone che regola l'omeostasi del calcio, inibisce il riassorbimento osseo attraverso una diretta azione sugli osteoclasti. Inibendo l'attività degli osteoclasti attraverso dei recettori specifici, la calcitonina di salmone diminuisce il riassorbimento osseo.

La calcitonina riduce marcatamente il ricambio osseo in presenza di condizioni caratterizzate da un aumentato tasso di riassorbimento osseo come nell'osteoporosi.

Attraverso studi istomorfometrici dell'osso condotti sia nell'uomo che nell'animale è stato dimostrato che la calcitonina non produce difetti nella mineralizzazione.

In studi di farmacologia, la calcitonina ha dimostrato di avere attività analgesica in modelli animali.

La calcitonina per somministrazione endonasale produce nell'uomo una risposta biologica clinicamente rilevante, come dimostrato da un aumento dell'escrezione urinaria di calcio, fosforo e sodio (riducendo il loro riassorbimento a livello del tubulo renale) e da una diminuzione della secrezione urinaria di idrossiprolina. La somministrazione a lungo termine di calcitonina per via endonasale sopprime significativamente gli indicatori biochimici del ricambio osseo, come il telopeptide-C sierico e gli isoenzimi scheletrici della fosfatasi alcalina.

A livello della zona lombare della colonna vertebrale il trattamento con calcitonina per somministrazione endonasale induce un aumento statisticamente significativo del 1-2% della densità minerale ossea (BMD) che è evidente fin dal primo anno di trattamento e continua fino al quinto anno. Viene mantenuta la densità minerale ossea (BMD) a livello dell'anca.

In uno studio clinico della durata di 5 anni in donne in post-menopausa (studio PROOF) la somministrazione di 200 UI di calcitonina di salmone per somministrazione endonasale ha indotto una diminuzione del 33% del rischio relativo di sviluppare fratture delle vertebre.

Il rischio relativo di sviluppare fratture vertebrali rispetto al placebo (trattamento con sola vitamina D e calcio) in tutte le pazienti trattate con dosi giornaliere di 200 UI era pari a 0,67 (95% IC: 0,47-0,97). Il rischio assoluto di sviluppare fratture vertebrali nei 5 anni era ridotto da 25,9% nel gruppo placebo a 17,8% nel gruppo trattato con 200 UI. Non è stata dimostrata una riduzione nelle fratture dell'anca.

La dose raccomandata di calcitonina di salmone per via endonasale nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale stabilizzata è di 200 UI una volta al giorno. Dosi più elevate non sono più efficaci.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

E' difficile quantificare i valori dei parametri farmacocinetici della calcitonina di salmone somministrata per via endonasale data la scarsa sensibilità e dubbia specificità dei metodi di "immunoassay" (valutazione della reazione antigene-anticorpo) ad oggi disponibili, utilizzati negli studi finora condotti.

La biodisponibilità di una dose da 200 UI somministrata per via nasale, in rapporto alla somministrazione per via parenterale, è compresa tra il 2% ed il 15%.

La calcitonina somministrata per via endonasale è assorbita rapidamente dalla mucosa nasale ed il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge entro la prima ora dalla somministrazione. L'emivita di eliminazione è approssimativamente compresa tra 16 e 43 minuti. Non vi sono dati a conferma dell'accumulo del farmaco a seguito di somministrazione ripetuta.

Un dosaggio maggiore di quello raccomandato comporta un aumento della concentrazione di farmaco nel sangue (come confermato dall'AUC) ma non comporta un aumento della biodisponibilità relativa. Come già documentato per altri ormoni polipeptidici, la concentrazione plasmatica della calcitonina non è direttamente predittiva dell'effetto clinico.

Il legame alle proteine plasmatiche è compreso tra 30 e 40%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi convenzionali su animali da laboratorio per la valutazione della tossicità a lungo termine, degli effetti sulla funzione riproduttiva, del potere mutageno e della carcinogenesi. Inoltre, è stata valutata la tollerabilità del farmaco nel cane e nella scimmia dopo somministrazione nasale.

La calcitonina di salmone è priva di potenziale potere embriotossico, teratogeno e mutageno. La somministrazione giornaliera per via endonasale di alte dosi di calcitonina nella formulazione contenente lo 0,01% di benzalconio cloruro per 26 settimane è stata ben tollerata nelle scimmie.

E' stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori ipofisari nel ratto a cui era stata somministrata calcitonina di salmone per 1 anno. Ciò è considerato un effetto specie-specifico, privo di alcuna rilevanza clinica.

La calcitonina di salmone non passa la placenta.

E' stata osservata la soppressione della produzione di latte in animali che allattavano a cui era stata somministrata calcitonina. La calcitonina è secreta nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

6.2. Incompatibilità

6.3. Periodo di validità

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

6.5. Natura e contenuto del contenitore

6.6. Istruzioni per l'impiego/ manipolazione

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ENDONASALE ELCATONIN

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nomi di fantasia del prodotto <dosaggio> <forma farmaceutica>}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Elcatonin è un analogo della calcitonina d'anguilla.

Specifico per azienda

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale stabilizzata per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Non è stata dimostrata riduzione di fratture all'anca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale stabilizzata la dose raccomandata di calcitonina per somministrazione endonasale è di 80 UI una volta al giorno.

Si raccomanda di associare il trattamento di calcitonina per somministrazione endonasale con un adeguato apporto di calcio e di vitamina D. La terapia deve essere continuata per un lungo periodo (vedere par. 5.1, Proprietà farmacodinamiche).

Uso in pazienti anziani, in soggetti con compromissione della funzionalità epatica e con insufficienza renale

L'uso di calcitonina per somministrazione endonasale nei pazienti anziani ha mostrato che non viene ridotta la tollerabilità del farmaco o che non è necessario modificare la posologia. Lo stesso vale per i pazienti con alterata funzionalità renale o epatica.

Uso nei bambini

La calcitonina per somministrazione endonasale è indicata nelle donne in post-menopausa, il suo utilizzo nei bambini non è appropriato.

Note

Nel foglio illustrativo vengono riportate esattamente le istruzioni per l'uso per i pazienti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla calcitonina (vedere par. 4.8 Effetti indesiderati) o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere par. 6.1 Elenco degli eccipienti).

Inoltre la calcitonina è controindicata in pazienti con ipocalcemia.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Si consiglia di effettuare un esame al naso prima di iniziare il trattamento ed in presenza di disturbi nasali. Interrompere il trattamento con calcitonina per somministrazione endonasale qualora si sviluppassero gravi ulcerazioni della mucosa nasale (per esempio penetrazione al di sotto della mucosa o forte sanguinamento). In caso di lieve ulcerazione si deve interrompere temporaneamente il trattamento finchè non sia avvenuta la completa cicatrizzazione.

La calcitonina, essendo un polipeptide, può dar luogo ad insorgenza di reazioni di ipersensibilità generalizzata e di reazioni di tipo allergico compresi casi isolati di shock anafilattico che si sono verificati nei pazienti in trattamento con calcitonina per somministrazione endonasale. Nei pazienti per i quali si sospetti una sensibilità verso la calcitonina, si consiglia di effettuare dei test di reazione cutanea prima di iniziare il trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è stata riportata alcuna interazione dell elcatonin con altri medicinali.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Poichè la calcitonina per somministrazione endonasale è indicata nelle donne in post-menopausa, non sono stati condotti studi clinici in donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento. Pertanto la calcitonina per somministrazione endonasale non deve essere somministrata a questo tipo di popolazione. Comunque gli studi effettuati su animali hanno dimostrato l'assenza di potenziale effetto embriotossico e teratogeno. Negli animali elcatonin non oltrepassa la placenta.

Non è noto se elcatonin viene escreta nel latte materno. Perciò l'allattamento non è consigliato durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati sull'effetto della calcitonina per somministrazione endonasale sulla capacità di guida e di usare macchinari. La calcitonina per somministrazione endonasale può causare un transitorio senso di instabilità (vedere par. 4.8 Effetti indesiderati) che potrebbe compromettere la risposta del paziente. Pertanto i pazienti devono essere avvisati che si potrebbe verificare un transitorio senso di instabilità. In questo caso non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati durante il trattamento con elcatonin sono simili a quelli riportati dopo la somministrazione di calcitonina di salmone.

Valutazione della frequenza:

Molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi casi isolati.

Apparato gastrointestinale

Comuni: nausea, diarrea, dolore addominale

Non comuni: vomito

Sistema vascolare

Comuni: arrossamento accompagnato da sensazione di calore

Non comuni: ipertensione

Disturbi respiratori

Molto comuni: rinite (includendo secchezza della mucosa nasale, edema nasale, congestione nasale, starnuti, rinite allergica), effetti indesiderati aspecifici a livello del naso (esempio, irritazione, rash papuloso, alterazione del senso dell'olfatto, eritema, abrasioni).

Comuni: rinite ulcerativa, sinusite, epistassi, faringite.

Non comuni: tosse.

Questi effetti indesiderati sono generalmente moderati (circa l'80% dei casi riportati) e solo meno del 5% dei casi richiede la sospensione del trattamento.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: senso di instabilità, cefalea, perversione del senso del gusto

Organi di senso

Non comuni: alterazione della vista

Cute e annessi

Non comuni: edema (edema del volto, edema periferico e anasarca)

Apparato muscoloscheletrico

Comuni: dolore muscoloscheletrico

Non comuni: artralgia

Sistema immunitario

Non comuni: reazioni di ipersensibilità quali reazioni generalizzate della pelle, arrossamento accompagnato da sensazione di calore, edema (edema del volto, edema periferico e anasarca), ipertensione, artralgia e prurito.

Molto rari: reazioni allergiche e di tipo-anafilattoide come tachicardia, ipotensione, collasso circolatorio e shock anafilattico

Ricerche

Rari: sviluppo di anticorpi neutralizzanti la calcitonina. Lo sviluppo di tali anticorpi non è di solito correlato a perdita di efficacia clinica, sebbene la loro presenza in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine ad alte dosi di calcitonina possa comportare una riduzione della risposta al prodotto. Sembra che la presenza di anticorpi non sia correlata alle reazioni allergiche, che sono rare. La diminuzione dell'attività dei recettori della calcitonina può anche portare ad una riduzione della risposta clinica in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine ad alte dosi.

Disordini generali

Comuni: fatica

Non comuni: sintomi influenzali

4.9 Sovradosaggio

Quando la calcitonina è somministrata per via parenterale si possono verificare i seguenti effetti indesiderati dose-dipendenti: nausea, vomito, arrossamento e senso di instabilità. Comunque non è stato riportato nessun caso di sovradosaggio. Se si verificano sintomi da sovradosaggio, si deve ricorrere ad un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: ormone antiparatiroideo, codice ATC: H05BA04 (elcatonin)

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La calcitonina è un ormone che regola l'omeostasi del calcio, inibisce il riassorbimento osseo attraverso una diretta azione sugli osteoclasti. Inibendo l'attività degli osteoclasti attraverso dei recettori specifici, elcatonina diminuisce il riassorbimento osseo.

La calcitonina riduce marcatamente il ricambio osseo in presenza di condizioni caratterizzate da un aumentato tasso di riassorbimento osseo come nell'osteoporosi.

Attraverso studi istomorfometrici dell'osso condotti sia nell'uomo che nell'animale è stato dimostrato che la calcitonina non produce difetti nella mineralizzazione.

In studi di farmacologia, la calcitonina ha dimostrato di avere attività analgesica in modelli animali.

La calcitonina per somministrazione endonasale produce nell'uomo una risposta biologica clinicamente rilevante, come dimostrato da un aumento dell'escrezione urinaria di calcio, fosforo e sodio (riducendo il loro riassorbimento a livello del tubolo renale) e da una diminuzione della secrezione urinaria di idrossiprolina. La somministrazione a lungo termine di calcitonina per via endonasale sopprime significativamente gli indicatori biochimici del ricambio osseo, come il telopeptide-C sierico e gli isoenzimi scheletrici della fosfatasi alcalina.

A livello della zona lombare della colonna vertebrale il trattamento con calcitonina per somministrazione endonasale induce un aumento statisticamente significativo del 1-2% della densità minerale ossea (BMD) che è evidente fin dal primo anno di trattamento e continua fino al quinto anno. Viene mantenuta la densità minerale ossea (BMD) a livello dell'anca.

In uno studio clinico della durata di 5 anni in donne in post-menopausa (studio PROOF) la somministrazione di 200 UI di calcitonina di salmone per somministrazione endonasale ha indotto una diminuzione del 33% del rischio relativo di sviluppare fratture delle vertebre.

Il rischio relativo di sviluppare fratture vertebrali rispetto al placebo (trattamento con sola vitamina D e calcio) in tutte le pazienti trattate con dosi giornaliere di 200 UI era pari a 0.67 (95% IC: 0.47-0.97). Il rischio assoluto di sviluppare fratture vertebrali nei 5 anni era ridotto da 25.9% nel gruppo placebo a 17.8% nel gruppo trattato con 200 UI. Non è stata dimostrata una riduzione nelle fratture dell'anca.

La dose raccomandata di elcatonin per via endonasale nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale stabilizzata è di 80 UI una volta al giorno. Dosi più elevate non sono più efficaci.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

E' difficile quantificare i valori dei parametri farmacocinetici dell'elcatonin somministrata per via endonasale data la scarsa sensibilità e dubbia specificità dei metodi di "immunoassay" (valutazione della reazione antigene-anticorpo) ad oggi disponibili utilizzati negli studi finora condotti.

La biodisponibilità di una dose da 40 UI somministrata per via nasale, in rapporto alla somministrazione per via parenterale, è compresa tra il 45 ed il 53%.

La calcitonina somministrata per via endonasale è assorbita rapidamente dalla mucosa nasale ed il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge entro la prima ora dalla somministrazione.

Un dosaggio maggiore di quello raccomandato comporta un aumento della concentrazione di farmaco nel sangue (come confermato dall'AUC) ma non comporta un aumento della biodisponibilità relativa. Come già documentato per altri ormoni polipeptidici, la concentrazione plasmatica dell'elcatonin non è direttamente predittiva dell'effetto clinico.

Pertanto l'attività della calcitonina deve essere valutata in base a parametri clinici di efficacia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi convenzionali su animali da laboratorio per la valutazione della tossicità a lungo termine, degli effetti sulla funzione riproduttiva, del potere mutageno. Inoltre, è stata valutata la tollerabilità del farmaco nel cane e nei ratti dopo somministrazione nasale.

Elcatonin è priva di potenziale potere embriotossico, teratogeno e mutageno.

La somministrazione giornaliera per via endonasale di alte dosi di elcatonin nella formulazione contenente il 2% di glicirizinato di ammonio per 12 settimane è stata ben tollerata nei ratti e nei cani

Elcatonin non passa la placenta.

E' stata osservata la soppressione della produzione di latte in animali che allattavano a cui era stata somministrata calcitonina. La calcitonina è secreta nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

6.2. Incompatibilità

6.3. Periodo di validità

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

6.5. Natura e contenuto del contenitore

6.6. Istruzioni per l'impiego/ manipolazione

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO