

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui ayant été annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 de la directive du Conseil 2001/83/CE des médicaments contenant de la calcitonine.

Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Ne faisant pas l'objet de modifications ou de mises à jour ultérieures par l'EMEA, ce RCP peut ne pas correspondre à la dernière version approuvée et en cours de validité.

CALCITONINE DE SAUMON INJECTABLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

{Nom (de fantaisie) du médicament <dosage> <forme pharmaceutique>}

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<Spécifique à la société>.

Pour les excipients, cf. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La calcitonine est indiquée dans :

- Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.
- Maladie de Paget.
- Hypercalcémie d'origine maligne.

4.2 Posologie et mode d'administration

Par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse (spécifique au produit) chez les personnes âgées de 18 ans ou plus.

La calcitonine de saumon peut être administrée au coucher afin de réduire l'incidence des nausées ou des vomissements qui pourraient se produire, en particulier au début du traitement.

Prévention de la perte osseuse aiguë :

La posologie recommandée est de 100 UI par jour ou 50 UI deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines, en administration sous-cutanée ou intramusculaire. La dose peut être réduite à 50 UI par jour au début de la remobilisation. Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que le patient soit complètement mobile.

Maladie de Paget :

La posologie recommandée est de 100 UI par jour, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire ; toutefois, un schéma posologique minimal de 50 UI trois fois par semaine a apporté une amélioration clinique et biochimique. La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient. La durée du traitement dépend de l'indication traitée et de la réponse du patient. L'effet de la calcitonine peut être suivi par la mesure de marqueurs appropriés du remodelage osseux tels que les phosphatases alcalines sériques ou l'hydroxyproline et la déoxypyrolidine urinaires. La posologie pourra être réduite après amélioration de l'état du patient.

Hypercalcémie d'origine maligne :

La dose de départ recommandée est de 100 UI toutes les 6 à 8 heures, par injection sous-cutanée ou intramusculaire. De plus, après une réhydratation préalable, la calcitonine de saumon peut être administrée par voie intraveineuse.

Si la réponse n'est pas satisfaisante après un ou deux jours, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 400 UI toutes les 6 à 8 heures. Dans les cas sévères ou d'urgence, une perfusion intraveineuse avec au maximum 10 UI/kg de poids corporel dans 500 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % p/v peut être administrée sur une période couvrant au moins 6 heures.

Utilisation chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

L'expérience dont on dispose sur l'utilisation de la calcitonine chez le sujet âgé n'a pas mis en évidence de diminution de la tolérance ni la nécessité de modifier les doses chez ces patients. Il en est de même chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La clairance métabolique est beaucoup plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains. La pertinence clinique de cette observation n'est toutefois pas connue (cf. section 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

La calcitonine est également contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypocalcémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

La calcitonine de saumon étant un peptide, il existe une possibilité de réactions allergiques systémiques de réactions de type allergique, notamment des cas isolés de choc anaphylactique, ont été rapportées chez des patients traités par la calcitonine. Ces réactions sont à distinguer des bouffées vasomotrices locales ou généralisées, qui sont des effets non allergiques fréquents de la calcitonine (cf. 4.8). Des tests cutanés devront être réalisés chez les patients présentant une sensibilité suspectée à la calcitonine de saumon avant de débuter le traitement par la calcitonine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Après administration de calcitonine, les taux de calcémie peuvent temporairement s'abaisser au-dessous des valeurs normales, en particulier au début du traitement chez les patients présentant un taux anormalement élevé de renouvellement osseux. Cet effet diminue à mesure que l'activité ostéoclastique s'atténue. Toutefois, il faut agir avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant par les digitaliques ou les inhibiteurs calciques. Une adaptation posologique de ces médicaments peut s'avérer nécessaire dans la mesure où leurs effets peuvent être modifiés du fait des variations de concentrations cellulaires des électrolytes.

L'utilisation de calcitonine en association avec les biphosphonates peut résulter en un effet hypocalcémiant additif.

4.6 Grossesse et allaitement

La calcitonine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. La calcitonine ne sera utilisée pendant la grossesse que si le médecin juge le traitement absolument nécessaire.

Le passage de la substance dans le lait maternel n'est pas connu. Chez l'animal, la calcitonine de saumon a entraîné une diminution de la lactation et elle était éliminée dans le lait (cf. 5.3). En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de la calcitonine injectable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La calcitonine injectable peut entraîner des sensations vertigineuses transitoires (cf. 4.8 Effets indésirables), qui peuvent altérer les réactions du patient. Les patients doivent donc être prévenus de la possibilité de survenue de sensations vertigineuses transitoires ; auxquels cas ils ne devront pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Catégories de fréquence :

Très fréquent ($>1/10$); fréquent ($>1/100, <1/10$); peu fréquent ($>1/1,000, <1/100$); rare ($>1/10,000, <1/1,000$); très rare ($<1/10,000$), y compris les cas isolés.

Troubles gastrointestinaux

Très fréquent : des nausées, avec ou sans vomissements, sont observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine. L'effet est plus marqué au début du traitement et tend à s'atténuer ou à disparaître avec la poursuite du traitement ou une réduction de la dose. Un antiémétique peut être administré si besoin. Les nausées et vomissements sont moins fréquents lorsque l'injection est faite le soir et après les repas.

Peu fréquent: diarrhées

Troubles vasculaires

Très fréquent : bouffées vasomotrices (visage ou haut du corps). Il ne s'agit pas de réactions allergiques mais de réactions dues à un effet pharmacologique ; elles sont habituellement observées 10 à 20 minutes après l'administration.

Troubles généraux et liés au site d'administration

Peu fréquent : réactions inflammatoires locales au point d'injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent : éruptions cutanées

Troubles du système nerveux

Peu fréquent : goût métallique dans la bouche, sensations vertigineuses

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquent : polyurie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : Chez les patients avec un taux élevé de remodelage osseux (patients atteints de la maladie de Paget ou patients jeunes), une diminution transitoire de la calcémie, généralement asymptomatique, peut se produire entre la 4^e et la 6^e heure après l'administration.

Examens biologiques

Rare : développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la calcitonine. Le développement de ces anticorps n'est généralement pas associé à une perte d'efficacité clinique, bien que leur présence chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée par la calcitonine puisse entraîner une réponse plus faible au produit. La présence d'anticorps ne semble avoir aucun rapport avec les réactions allergiques, qui sont rares. La diminution des récepteurs de la calcitonine peut également entraîner une réponse clinique plus faible chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée.

Troubles du système immunitaire

Très rare : réactions graves de type allergique, telles que bronchospasme, gonflement de la langue et de la gorge et, dans des cas isolés, anaphylaxie.

4.9 Surdosage

Les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices et les sensations vertigineuses sont dose-dépendants lorsque la calcitonine est administrée par voie parentérale. Des doses uniques (jusqu'à 10.000 UI) de calcitonine de saumon injectable ont été administrées sans qu'il ait été noté d'effets indésirables autres que des nausées et des vomissements, et une exacerbation des effets pharmacologiques.

En cas de survenue de tels symptômes de surdosage, un traitement symptomatique sera entrepris.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : hormone antiparathyroïdienne, code ATC : H05BA01 (calcitonine, saumon).

Les propriétés pharmacologiques des peptides synthétiques et recombinants ont été démontrées comme étant qualitativement et quantitativement équivalentes.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La calcitonine est une hormone calciotrope qui inhibe la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes. En inhibant l'activité des ostéoclastes par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques, la calcitonine de saumon diminue la résorption osseuse. Dans les études pharmacologiques, la calcitonine a montré une activité antalgique sur des modèles animaux.

La calcitonine réduit de manière importante le renouvellement osseux dans les situations caractérisées par une augmentation du taux de résorption osseuse, telles que la maladie de Paget et la perte osseuse aiguë suite à une immobilisation soudaine.

L'absence de défaut de minéralisation osseuse en cas de traitement par la calcitonine a été démontrée par des études d'histomorphométrie à la fois chez l'homme et chez l'animal.

Des diminution de la résorption osseuse, mise en évidence par une réduction de l'hydroxyproline et de la désoxypyridinoline urinaires, ont été observée après un traitement par la calcitonine à la fois chez des volontaires sains et chez des patients atteints de troubles d'origine osseuse, y compris la maladie de Paget et l'ostéoporose.

L'effet hypocalcémiant de la calcitonine est dû à la fois à une diminution du flux de calcium allant de l'os vers le liquide extra-cellulaire et à l'inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du calcium.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales de la substance active

La calcitonine de saumon est rapidement absorbée et éliminée.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans l'heure qui suit l'administration.

Les études animales ont montré que la calcitonine est principalement métabolisée par protéolyse dans les reins après administration parentérale. Les métabolites ne possèdent pas l'activité biologique spécifique de la calcitonine.

Chez l'homme, après injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la biodisponibilité est élevée et comparable pour les deux voies d'administration (respectivement 71 % et 66 %).

La calcitonine a des demi-vies d'absorption et d'élimination courtes, respectivement de 10 à 15 minutes et de 50 à 80 minutes. La calcitonine de saumon est principalement et presque exclusivement dégradée dans les reins, avec formation de fragments de la molécule dépourvus d'activité pharmacologique. La clairance métabolique est par conséquent beaucoup plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains. La pertinence clinique de cette observation n'est toutefois pas connue.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 30 à 40 %.

Caractéristiques propres au patient

Il existe une relation entre la dose sous-cutanée de calcitonine et les concentrations plasmatiques maximales. Après l'administration parentérale de 100 UI de calcitonine, les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 200 et 400 pg/ml. Des concentrations sanguines plus élevées peuvent être associées à une incidence accrue de nausées et de vomissements.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études usuelles de toxicité chronique, de reproduction, de mutagénicité et de cancérogenèse ont été réalisées chez des animaux de laboratoire. La calcitonine de saumon est dénuée de potentiel embryotoxique, tératogène et mutagène.

Une incidence accrue d'adénomes hypophysaires a été rapportée chez des rats traités par la calcitonine de saumon synthétique pendant un an. On considère cela comme un effet propre à l'espèce et n'ayant aucune pertinence clinique.

La calcitonine de saumon ne traverse pas la barrière placentaire.

Chez des animaux allaitant recevant de la calcitonine, on a noté une suppression de la production de lait. La calcitonine est sécrétée dans le lait.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

6.2 Incompatibilités

6.3 Durée de conservation

6.4 Précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation <et l'élimination>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

{Nom et adresse}

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

CALCITONINE HUMAINE INJECTABLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

{Nom (de fantaisie) du médicament <dosage> <forme pharmaceutique>}

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<Spécifique à la société>.

Pour les excipients, cf. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (spécifique à la société).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La calcitonine est indiquée dans :

- Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.
- Maladie de Paget.
- Hypercalcémie d'origine maligne.

4.2 Posologie et mode d'administration

Par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse (spécifique au produit) chez les personnes âgées de 18 ans ou plus.

La calcitonine humaine peut être administrée au coucher afin de réduire l'incidence des nausées ou des vomissements qui pourraient se produire, en particulier au début du traitement.

Prévention de la perte osseuse aiguë :

La posologie recommandée est de 0,5 mg par jour ou 0,25 mg deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines, en administration sous-cutanée ou intramusculaire. La dose peut être réduite à 0,25 mg par jour au début de la remobilisation. Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que le patient retrouve complètement sa mobilité.

Maladie de Paget :

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient. D'une manière générale, il est recommandé de débuter le traitement à la dose de 0,5 mg, injectée par voie sous-cutanée ou intramusculaire une fois par jour, pendant plusieurs semaines. Selon la réponse du patient, cette posologie pourra ensuite être augmentée à 0,5 mg deux fois par jour ou réduite pour le traitement d'entretien, par exemple 0,25 mg par jour ou 0,5 mg 2 - 3 fois par semaine.

Afin d'évaluer l'efficacité de la calcitonine humaine, les taux sériques de phosphatases alcalines et l'excrétion urinaire d'hydroxyproline seront mesurés avant le début du traitement, au cours des trois premiers mois, puis à intervalles réguliers (d'environ 3 à 6 mois) si le traitement doit être poursuivi. Les adaptations posologiques se feront en fonction des éléments cliniques et radiologiques ainsi que des variations des taux sériques de phosphatases alcalines et de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois. Si l'arrêt du traitement est suivi d'une nouvelle exacerbation de la maladie (marquée par une augmentation des paramètres biochimiques et la réapparition des symptômes ou des signes radiologiques), le traitement devra être repris.

Hypercalcémie d'origine maligne :

Le traitement aigu repose sur l'administration de 0,5 mg de calcitonine humaine toutes les 6 heures par injection intraveineuse lente, après une réhydratation préalable.

La calcémie doit être mesurée toutes les 6 heures. Le traitement pourra être arrêté 12 heures après la normalisation des taux de calcémie.

L'effet thérapeutique est habituellement obtenu au cours des 24 premières heures du traitement. Chez les patients dont la réponse est incomplète, l'augmentation de la posologie ne permet pas de nouvelle réduction de la calcémie. Une nouvelle élévation de la calcémie est observée quelques jours après l'arrêt du traitement.

Utilisation chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

L'expérience dont on dispose sur l'utilisation de la calcitonine chez le sujet âgé n'a pas mis en évidence de diminution de la tolérance ou la nécessité de modifier les doses chez ces patients. Il en est de même chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

La clairance métabolique est beaucoup plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains. La signification clinique de cette observation n'est toutefois pas connue (cf. section 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

La calcitonine est également contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypocalcémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

La calcitonine étant un peptide, il existe une possibilité de réactions allergiques systémiques ; de réactions de type allergique, notamment des cas isolés de choc anaphylactique, ont été rapportées chez des patients traités par la calcitonine. Ces réactions sont à distinguer des bouffées vasomotrices locales ou généralisées, qui sont des effets non allergiques fréquents de la calcitonine (cf. 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Après l'administration de calcitonine, les taux de calcémie peuvent temporairement s'abaisser au-dessous des valeurs normales, en particulier au début du traitement chez les patients présentant un taux anormalement élevé de renouvellement osseux. Cet effet diminue à mesure que l'activité ostéoclastique s'atténue. Toutefois, il faut agir avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant par les digitaliques ou les inhibiteurs calciques. Une adaptation posologique de ces médicaments peut s'avérer nécessaire dans la mesure où leurs effets peuvent être modifiés du fait des variations de concentrations cellulaires des électrolytes.

L'utilisation de calcitonine en association avec les biphosphonates peut résulter en un effet hypocalcémiant additif.

4.6 Grossesse et allaitement

La calcitonine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Aucune étude animale ne permet de dire que la calcitonine humaine est dénuée de potentiel tératogène ou d'autres effets indésirables sur l'embryon

et/ou le fœtus. La calcitonine ne sera utilisée pendant la grossesse que si le médecin juge le traitement absolument nécessaire.

Le passage de la substance dans le lait maternel n'est pas connu. En conséquence, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de la calcitonine injectable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La calcitonine injectable peut entraîner des sensations vertigineuses transitoires (cf. 4.8 Effets indésirables), qui peuvent altérer les réactions du patient. Les patients doivent donc être prévenus de la possibilité de survenue de sensations vertigineuses transitoires ; auxquels cas, ils ne devront pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Catégories de fréquence :

Très fréquent ($>1/10$); fréquent ($>1/100, <1/10$); peu fréquent ($>1/1,000, <1/100$); rare ($>1/10,000, <1/1,000$); très rare ($<1/10,000$), y compris les cas isolés.

Troubles gastrointestinaux

Très fréquent : des nausées, avec ou sans vomissements, sont observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine. L'effet est plus marqué au début du traitement et tend à s'atténuer ou à disparaître avec la poursuite du traitement ou une réduction de la dose. Un antiémétique peut être administré si besoin. Les nausées et vomissements sont moins fréquents lorsque l'injection est faite le soir et après les repas.

Peu fréquent: diarrhées

Troubles vasculaires

Très fréquent : bouffées vasomotrices (visage ou haut du corps). Il ne s'agit pas de réactions allergiques mais de réactions dues à un effet pharmacologique ; elles sont habituellement observées 10 à 20 minutes après l'administration.

Troubles généraux et liés au site d'administration

Peu fréquent : réactions inflammatoires locales au point d'injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent : éruptions cutanées

Troubles du système nerveux

Peu fréquent : goût métallique dans la bouche, sensations vertigineuses

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquent : polyurie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : Chez les patients avec un taux élevé de remodelage osseux (patients atteints de la maladie de Paget ou patients jeunes), une diminution transitoire de la calcémie, généralement asymptomatique, peut se produire entre la 4^e et la 6^e heure après l'administration.

Troubles du système immunitaire

Très rare : réactions graves de type allergique, telles que bronchospasme, gonflement de la langue et de la gorge et, dans des cas isolés, anaphylaxie.

Examens biologiques

Le risque de développer des anticorps neutralisants, notamment en cas de traitement de longue durée, est faible car la séquence des acides aminés est identique à celle de la calcitonine humaine endogène.

4.9 Surdosage

Les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices et les sensations vertigineuses sont dose-dépendants lorsque la calcitonine est administrée par voie parentérale. Aucun cas de surdosage n'a toutefois été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : hormone antiparathyroïdienne, code ATC : H05BA03 (calcitonine, humaine synthétique).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La calcitonine est une hormone calciotrope, qui inhibe la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes. En inhibant l'activité des ostéoclastes par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques, la calcitonine humaine diminue la résorption osseuse. Dans les études pharmacologiques, la calcitonine a montré une activité antalgique sur des modèles animaux.

La calcitonine réduit de manière importante le renouvellement osseux dans les situations caractérisées par une augmentation du taux de résorption osseuse, telles que la maladie de Paget et la perte osseuse aiguë suite à une immobilisation soudaine.

L'absence de défaut de minéralisation osseuse en cas de traitement par la calcitonine a été démontrée par des études d'histomorphométrie à la fois chez l'homme et chez l'animal.

Une diminution de la résorption osseuse, mise en évidence par la réduction de l'hydroxyproline et de la désoxypyridinoline urinaires, a été observée après un traitement par la calcitonine chez des volontaires sains et chez des patients atteints de troubles d'origine osseuse, y compris la maladie de Paget et l'ostéoporose.

L'effet hypocalcémiant de la calcitonine est dû à la fois à une diminution du flux de calcium allant de l'os vers le liquide extra-cellulaire et à l'inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du calcium.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration de doses uniques de calcitonine humaine synthétique par voie intramusculaire ou sous-cutanée, l'absorption systémique de la calcitonine exogène est rapide; les concentrations sériques maximales moyennes sont obtenues en 20 minutes avec les deux voies d'administration. Les concentrations sériques maximales sont en moyenne de 4 ng/ml après l'injection IM et de 3 à 5 ng/ml après l'injection sous-cutanée de doses de 0,5 mg. Les doses IM et SC (0,5 mg) sont bioéquivalentes en termes d'ASC sérique. Les concentrations maximales et les valeurs de l'ASC de la calcitonine exogène sérique augmentent proportionnellement aux doses sous-cutanées de 0,25 mg et 0,50 mg de calcitonine humaine synthétique. La calcitonine exogène est rapidement éliminée de la circulation, avec une demi-vie apparente moyenne de 1,1 heure après l'administration IM et de 1,1 à 1,4 heure après l'administration sous-cutanée.

A l'état d'équilibre, une clairance métabolique moyenne d'environ 600 ml/min a été maintenue au cours d'une perfusion intraveineuse constante de calcitonine humaine. Après une injection intraveineuse unique, une valeur moyenne de 720 ml/min a été observée. Le volume apparent de distribution est en moyenne de 11,4 l, ce qui correspond à 0,15 l/kg sur la base d'un poids corporel de 75 kg.

Après une injection intraveineuse unique de calcitonine humaine synthétique marquée à l'iode, 95 % de la dose sont excrétés dans les urines des 48 heures; 2,4 % de la dose sont éliminés sous forme inchangée et le reste sous forme de produits de dégradation iodés.

La calcitonine humaine est principalement et presque exclusivement dégradée dans le rein, avec formation de fragments de la molécule dépourvus d'activité pharmacologique. La clairance métabolique est par conséquent beaucoup plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains. La signification clinique de cette observation n'est toutefois pas connue.

5.3 Données de sécurité précliniques

La calcitonine humaine n'est pas directement mutagène dans des systèmes bactériens ou eucaryotes *in vitro* ou dans des tests *in vivo* chez des mammifères. En revanche, elle a produit des résultats positifs dans des tests de mutagénicité bactérienne en présence d'un système d'activation métabolique. Ces résultats sont très probablement la conséquence de l'oxydation des acides aminés libérés par hydrolyse ou le reflet d'une modification de la croissance bactérienne par les produits de l'hydrolyse et ils ne sont pas considérés comme indiquant un potentiel mutagène de la calcitonine humaine.

Aucune étude de cancérogenèse à long terme n'a été conduite avec la calcitonine humaine.

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec la calcitonine humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

6.2 Incompatibilités

6.3 Durée de conservation

6.4 Précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation <et l'élimination>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

{Nom et adresse}

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ELCATONINE INJECTABLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

{Nom (de fantaisie) du médicament <dosage> <forme pharmaceutique>}

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'elcatonine est un analogue de la calcitonine d'anguille.

<Spécifique à la société>.

Pour les excipients, cf. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'elcatonine est indiquée dans :

- Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.
- Maladie de Paget.
- Hypercalcémie d'origine maligne.

4.2 Posologie et mode d'administration

Par voie intramusculaire ou intraveineuse (spécifique au produit) chez les personnes âgées de 18 ans ou plus.

L'elcatonine peut être administrée au coucher afin de réduire l'incidence des nausées ou des vomissements qui pourraient se produire, en particulier au début du traitement.

Prévention de la perte osseuse aiguë :

La posologie recommandée est de 40 UI par jour pendant 2 à 4 semaines, en administration intramusculaire. La dose peut être réduite à 40 UI un jour sur deux au début de la remobilisation. Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que le patient retrouve complètement sa mobilité.

Maladie de Paget :

La posologie recommandée est de 40 UI par jour, administrée par voie intramusculaire ; toutefois, un schéma posologique minimal de 40 UI trois fois par semaine a apporté une amélioration clinique et biochimique. La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient. L'effet de la calcitonine peut être suivi par la mesure des marqueurs appropriés du remodelage osseux tels que les phosphatases alcalines sériques ou l'hydroxyproline et la déoxypyrididine urinaires. La durée du traitement dépend de l'indication et de la réponse du patient, mais doit être d'un minimum de 3 mois. La posologie pourra être réduite en fonction de l'amélioration de l'état général du patient.

Hypercalcémie d'origine maligne :

La dose de départ recommandée est de 40 UI toutes les 6 à 8 heures, par injection intramusculaire. De plus, après réhydratation préalable, l'elcatonine peut être administrée par voie intraveineuse.

Si la réponse n'est pas satisfaisante après un ou deux jours, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 80 UI toutes les 6 à 8 heures.

Utilisation chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

L'expérience dont on dispose sur l'utilisation de la calcitonine chez le sujet âgé n'a pas mis en évidence de diminution de la tolérance ni la nécessité de modifier les doses chez ces patients. Il en est de même chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

La clairance métabolique est beaucoup plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains. La signification clinique de cette observation n'est toutefois pas connue (cf. section 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

La calcitonine est également contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypocalcémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

La calcitonine étant un peptide, il existe une possibilité de réactions allergiques systémiques ; de réactions de type allergique, notamment des cas isolés de choc anaphylactique, ont été rapportées chez des patients traités par la calcitonine. Ces réactions sont à distinguer des bouffées vasomotrices locales ou généralisées, qui sont des effets non allergiques fréquents de la calcitonine (cf. 4.8.). Des tests cutanés devront être réalisés chez les patients présentant une sensibilité suspectée à la calcitonine avant de débuter le traitement par l'elcatonine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Après administration d'elcatonine, les taux de calcémie peuvent temporairement s'abaisser au-dessous des valeurs normales, en particulier au début du traitement chez les patients présentant un taux anormalement élevé de renouvellement osseux. Cet effet diminue à mesure que l'activité ostéoclastique s'atténue. Toutefois, il faut agir avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant par les digitaliques ou les inhibiteurs calciques. Une adaptation posologique de ces médicaments peut s'avérer nécessaire dans la mesure où leurs effets peuvent être modifiés du fait des variations de concentrations cellulaires des électrolytes.

L'utilisation de calcitonine en association avec les biphosphonates peut résulter en un effet hypocalcémiant additif.

4.6 Grossesse et allaitement

L'elcatonine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. L'elcatonine ne sera utilisée pendant la grossesse que si le médecin juge le traitement absolument nécessaire.

Le passage de la substance dans le lait maternel n'est pas connu. En conséquence, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de l'elcatonine injectable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'elcatonine injectable peut entraîner des sensations vertigineuses transitoires (cf. 4.8. Effets indésirables), qui peuvent altérer les réactions du patient. Les patients doivent donc être prévenus de la possibilité de survenue de sensations vertigineuses transitoires ; auxquels cas ils ne devront pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours du traitement avec l'elcatonine sont semblables à ceux constatés après administration de calcitonine de saumon.

Catégories de fréquence :

Très fréquent ($>1/10$) ; fréquent ($>1/100, <1/10$) ; peu fréquent ($>1/1000, <1/100$) ; rare ($>1/10000, <1/1000$) ; très rare ($<1/10000$), y compris les cas isolés.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : des nausées, avec ou sans vomissements, sont observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine. L'effet est plus marqué au début du traitement et tend à s'atténuer ou à disparaître avec la poursuite du traitement ou une réduction de la dose. Un antiémétique peut être administré si besoin. Les nausées et vomissements sont moins fréquents lorsque l'injection est faite le soir et après les repas.

Peu fréquent : diarrhées.

Troubles vasculaires

Très fréquent : bouffées vasomotrices (visage ou haut du corps). Il ne s'agit pas de réactions allergiques mais de réactions dues à un effet pharmacologique ; elles sont habituellement observées 10 à 20 minutes après l'administration.

Troubles généraux et liés au site d'administration

Peu fréquent : réactions inflammatoires locales au point d'injection intramusculaire ou intraveineuse.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent : éruptions cutanées.

Troubles du système nerveux

Peu fréquent : goût métallique dans la bouche, sensations vertigineuses.

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquent : polyurie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : Chez les patients avec un taux élevé de remodelage osseux (patients atteints de la maladie de Paget ou patients jeunes), une diminution transitoire de la calcémie, généralement asymptomatique, peut se produire entre la 4^e et la 6^e heure après l'administration.

Troubles du système immunitaire

Très rare : réactions graves de type allergique, telles que bronchospasme, gonflement de la langue et de la gorge et, dans des cas isolés, anaphylaxie.

Examens biologiques

Rare : développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la calcitonine. Le développement de ces anticorps n'est généralement pas associé à une perte d'efficacité clinique, bien que leur présence chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée par la calcitonine puisse entraîner une réponse plus faible au produit. La présence d'anticorps ne semble avoir aucun rapport avec les réactions allergiques, qui sont rares. La diminution des récepteurs de la calcitonine peut également entraîner une réponse clinique plus faible chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée.

4.9 Surdosage

Les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices et les sensations vertigineuses sont dose-dépendants lorsque la calcitonine est administrée par voie parentérale. En cas de survenue de tels symptômes de surdosage, un traitement symptomatique sera entrepris.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : hormone antiparathyroïdienne, code ATC : H05BA04 (elcatonine).

Les propriétés pharmacologiques des peptides synthétiques et recombinants ont été démontrées comme étant qualitativement et quantitativement équivalentes.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La calcitonine est une hormone calciotrope qui inhibe la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes. En inhibant l'activité des ostéoclastes par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques, la calcitonine diminue la résorption osseuse. Dans les études pharmacologiques, la calcitonine a montré une activité antalgique sur des modèles animaux.

La calcitonine réduit de manière importante le renouvellement osseux dans les situations caractérisées par une augmentation du taux de résorption osseuse, telles que la maladie de Paget et la perte osseuse aiguë suite à une immobilisation soudaine.

L'absence de défaut de minéralisation osseuse en cas de traitement par la calcitonine a été démontrée par des études d'histomorphométrie à la fois chez l'homme et chez l'animal.

Une diminution de la résorption osseuse, mise en évidence par une réduction de l'hydroxyproline et de la désoxypyridinoline urinaires, a été observée après un traitement par la calcitonine chez des volontaires sains et chez des patients atteints de troubles d'origine osseuse, y compris la maladie de Paget et l'ostéoporose.

L'effet hypocalcémiant de la calcitonine est dû à la fois à une diminution du flux de calcium allant de l'os vers le liquide extra-cellulaire et à l'inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du calcium.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales de la substance active
L'elcatonine est rapidement absorbée et éliminée.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans l'heure qui suit l'administration.

Les études animales ont montré que, l'elcatonine est principalement métabolisée par protéolyse dans les reins après administration parentérale. Les métabolites ne possèdent pas l'activité biologique spécifique de l'elcatonine.

Chez l'homme, après injection par voie intramusculaire, la biodisponibilité est élevée et comparable aux autres calcitonines.

L'elcatonine a des demi-vies d'absorption et d'élimination courtes, approximativement 4 heures. L'elcatonine et ses métabolites sont éliminés par voies rénale (73%) et biliaire (7%).

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études usuelles de toxicité chronique, de reproduction et de mutagénicité ont été réalisées chez des animaux de laboratoire. L'elcatonine est dénuée de potentiel embryotoxique, tératogène et mutagène.

L'elcatonine ne traverse pas la barrière placentaire.

Chez des animaux allaitant recevant de la calcitonine, on a noté une suppression de la production de lait. La calcitonine est sécrétée dans le lait.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

- 6.1 Liste des excipients**
- 6.2 Incompatibilités**
- 6.3 Durée de conservation**
- 6.4 Précautions particulières de conservation**
- 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**
- 6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation <et l'élimination>**

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

{Nom et adresse}

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

CALCITONINE DE SAUMON INTRANASALE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

{Nom (de fantaisie) du médicament <dosage> <forme pharmaceutique>}

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<Spécifique à la société>

Pour les excipients, voir 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique établieavérée, en vue de réduire le risque de fractures vertébrales. Une réduction des fractures de la hanche n'a pas été démontrée.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose de calcitonine intranasale recommandée pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée est de 200 UI une fois par jour. Il est recommandé d'utiliser la calcitonine intranasale en association avec une supplémentation adéquate de calcium et de vitamine D. Le traitement est prévu être administré à long-terme (voir 5.1., Propriétés pharmacodynamiques).

Utilisation chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

L'expérience importante dont on dispose sur l'utilisation de calcitonine intranasale chez le sujet âgé n'a pas mis en évidence de diminution de la tolérance ni la nécessité de modifier les doses chez ces patients. Il en est de même chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Utilisation chez l'enfant

Etant donné que l'indication de la calcitonine intranasale concerne les femmes ménopausées, son utilisation chez l'enfant n'est pas appropriée.

Note

Des instructions complètes pour l'utilisation par le patient sont décrites dans la notice incluse dans l'emballage.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la calcitonine (voir 4.8. Effets indésirables) ou à l'un des excipients de la formulation (voir 6.1 Liste des excipients).

La calcitonine est également contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypocalcémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Un examen du nez doit avoir lieu avant de commencer le traitement et en cas d'affection nasale, le traitement ne doit pas être commencé. En cas d'ulcération grave de la muqueuse nasale (p.ex. perforation de la muqueuse ou saignements abondants associés), le traitement par la calcitonine

intranasale sera interrompu. En cas d'ulcération légère, le traitement sera interrompu temporairement jusqu'à la guérison.

La calcitonine étant un peptide, il existe une possibilité de réactions allergiques systémiques ; des réactions de type allergique, notamment des cas isolés de choc anaphylactique, ont été rapportées chez des patients recevant de la calcitonine intranasale. Chez les patients présentant une sensibilité suspectée à la calcitonine, il y a lieu d'envisager un test cutané avant d'entamer un traitement.

Le chlorure de benzalkonium (excipient) est un irritant et il peut provoquer une irritation de la muqueuse nasale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée avec la calcitonine de saumon intranasale.

4.6 Grossesse et lactation

Etant donné que l'indication de la calcitonine intranasale concerne les femmes ménopausées, aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte ou en période d'allaitement. En conséquence, la calcitonine intranasale ne sera pas administrée à ce type de patientes. Toutefois les études chez l'animal n'ont montré aucun potentiel embryotoxique ou tératogène. Il semble que la calcitonine de saumon ne traverse pas la barrière placentaire chez les animaux.

Le passage de la calcitonine de saumon dans le lait maternel n'est pas connu. Chez l'animal, la calcitonine de saumon a entraîné une réduction de la lactation et elle était éliminée dans le lait.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de la calcitonine intranasale sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La calcitonine intranasale peut entraîner des sensations vertigineuses transitoires (voir 4.8. Effets indésirables), qui peuvent altérer les réactions du patient. Les patients doivent donc être prévenus de la possibilité de survenue de sensations vertigineuses transitoires; auxquels cas ils ne devront pas conduire ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Estimation de la fréquence:

Très fréquent (>1/10); fréquent (>1/100, <1/10); peu fréquent (>1/1,000, <1/100); rare (>1/10,000, <1/1,000); très rare (<1/10,000), y compris les cas isolés.

Troubles gastrointestinaux

Fréquent: nausées, diarrhées, douleurs abdominales

Peu fréquent: vomissements

Troubles vasculaires

Fréquent: bouffées vasomotrices

Peu fréquent: hypertension

Troubles respiratoires

Très fréquent : rhinite (incluant sécheresse du nez, oedème nasal, congestion nasale, éternuements, rhinite allergique), symptômes non spécifiques de la sphère nasale (p.ex. irritation du passage nasal , éruption papuleuse, altération de l'odorat, érythème, excoriation).

Fréquent : rhinite ulcéратive, sinusite, épistaxis, pharyngite

Peu fréquent: toux

Ces effets sont généralement légers (environ 80% des cas rapportés) et nécessitent l'interruption du traitement dans moins de 5% des cas.

Troubles du système nerveux

Fréquent: sensations vertigineuses, céphalées, altération du goût

Troubles des organes des sens

Peu fréquent: troubles de la vision

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent: oedème (facial, périphérique et généralisé)

Troubles de l'appareil locomoteur

Fréquent: douleurs musculo-squelettiques

Peu fréquent: arthralgie

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent: réactions d'hypersensibilité telles que réactions cutanées généralisées, bouffées vasomotrices , oedème (facial, périphérique et généralisé), hypertension, arthralgie et prurit.

Très rare: réactions allergiques et de type anaphylactoïde, telles que tachycardie, hypotension, collapsus circulatoire et choc anaphylactique.

Troubles généraux

Fréquent: fatigue

Peu fréquent: maladie pseudo-grippale

Examens biologiques

Rare: développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la calcitonine. Le développement de ces anticorps n'est généralement pas associé à une perte d'efficacité clinique, bien que leur présence chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée par des doses élevées de calcitonine puisse entraîner une réponse plus faible au produit. La présence d'anticorps ne semble avoir aucun rapport avec les réactions allergiques, qui sont rares. La diminution des récepteurs de la calcitonine peut également entraîner une réponse clinique plus faible chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée avec des doses élevées.

4.9 Surdosage

On sait que les nausées, les vomissements, les bouffées de chaleur et les sensations vertigineuses sont dose-dépendants lorsque la calcitonine est administrée par voie parentérale. Des doses uniques (jusqu'à 10.000 UI) de calcitonine de saumon ont été administrées par voie parentérale sans qu'il ait été noté d'effets indésirables autres que des nausées et des vomissements, et une exacerbation des effets pharmacologiques. De tels effets sont donc également susceptibles de survenir en cas de surdosage en calcitonine intranasale. Toutefois, la calcitonine intranasale a été administrée à des doses allant jusqu'à 1600 UI en dose unique et jusqu'à 800 UI/jour pendant 3 jours sans provoquer d'effet indésirable grave. En cas de survenue de tels symptômes de surdosage, un traitement symptomatique sera entrepris.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: hormone antiparathyroïde, code ATC: H05BA01 (calcitonine, saumon).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La calcitonine est une hormone calciotrope qui inhibe la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes. En inhibant l'activité ostéoclastique par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques, la calcitonine de saumon diminue la résorption osseuse.

La calcitonine réduit de manière importante le renouvellement osseux dans les situations caractérisées par une augmentation du taux de résorption osseuse, telle l'ostéoporose.

L'absence de défaut de minéralisation osseuse en cas de traitement par la calcitonine a été démontrée par des études d'histomorphométrie à la fois chez l'homme et chez l'animal.

Dans les études pharmacologiques, la calcitonine a montré une activité antalgique sur des modèles animaux.

La calcitonine intranasale entraîne une réponse biologique cliniquement significative chez l'homme, comme l'indiquent l'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium, de phosphore et de sodium (par réduction de leur réabsorption tubulaire) et la diminution de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline. L'administration à long terme de calcitonine intranasale inhibe significativement les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, tels que les telopeptides-C sériques (sCTX) et les isoenzymes squelettiques des phosphatases alcalines.

La calcitonine intranasale entraîne une augmentation statistiquement significative (de 1 à 2%) de la densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire. Cette augmentation est manifeste dès la première année de traitement et elle se maintient jusqu'à 5 ans. La DMO de la hanche reste inchangé.

Dans une étude à 5 ans chez des femmes ménopausées (étude PROOF), l'administration de 200 UI de calcitonine de saumon intranasale a entraîné une réduction de 33% du risque relatif de développer des fractures vertébrales. Le risque relatif de développer des fractures vertébrales, en comparaison au placebo (traitement par vitamine D et calcium seuls) chez tous les patients traités par des doses quotidiennes de 200 UI était de 0,67 (IC 95%: 0,47-0,97). Le risque absolu de développer des fractures vertébrales sur une période de 5 ans était réduit de 25,9% dans le groupe placebo et de 17,8% dans le groupe 200 UI. Une diminution des fractures de hanche n'a pas été démontrée.

La dose de calcitonine de saumon intranasale recommandée pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique établie est de 200 UI en une prise par jour. Des doses plus élevées n'ont pas été plus efficaces.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La quantification des paramètres pharmacocinétiques de la calcitonine de saumon administrée par voie intranasale est rendue difficile en raison de la sensibilité inadéquate et de la spécificité aléatoire des méthodes de dosage immunologique disponibles utilisées dans les études menées à ce jour. Par rapport à une administration parentérale, la biodisponibilité d'une dose intranasale de 200 UI est de 3 à 15%. La calcitonine intranasale est rapidement absorbée par la muqueuse nasale et les pics de concentrations plasmatiques sont atteints dans l'heure suivant l'administration. Le calcul de la demi-vie d'élimination a donné des valeurs approximatives de 16 à 43 minutes et aucun signe d'accumulation n'a été observé après l'administration de doses multiples. Des doses supérieures à la dose recommandée entraînent une augmentation des concentrations sanguines (se traduisant par une augmentation des ASC) mais la biodisponibilité relative n'augmente pas. Comme dans le cas d'autres hormones polypeptidiques, il y a peu d'intérêt à surveiller les taux plasmatiques de calcitonine de saumon car ils ne permettent pas de prédire directement la réponse thérapeutique. L'activité de la calcitonine sera donc évaluée au moyen des paramètres cliniques d'efficacité.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 30 à 40%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études usuelles de toxicité chronique, de reproduction, de mutagénicité et de cancérogénèse ont été réalisées chez des animaux de laboratoire. En outre, la tolérance nasale du produit a été étudiée chez le chien et le singe.

La calcitonine de saumon est dénuée de potentiel embryotoxique, tératogène et mutagène. L'administration intranasale quotidienne de fortes doses de formulation de calcitonine contenant 0,01% de chlorure de benzalkonium pendant 26 semaines chez le singe a été bien tolérée.

Une incidence accrue d'adénomes hypophysaires a été rapportée chez le rat traité par la calcitonine de saumon synthétique pendant un an. On considère cela comme un effet propre à l'espèce et n'ayant aucune signification clinique.

La calcitonine de saumon ne traverse pas la barrière placentaire.

Chez des animaux allaitant recevant de la calcitonine, on a noté une suppression de la production de lait. Les calcitonines sont sécrétées dans le lait.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

6.2. Incompatibilités

6.3. Durée de validité

6.4. Précautions particulières de conservation

6.5. Nature et contenu du récipient

6.6. Instructions pour l'utilisation et mode d'emploi

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION OU DE RENOUVELLEMENT
D'AUTORISATION**

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

ELCATONINE INTRANASALE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

{Nom (de fantaisie) du médicament <dosage> <forme pharmaceutique>}

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'elcatonine est un analogue de la calcitonine d'anguille.

<Spécifique à la société>

Pour les excipients, voir 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, en vue de réduire le risque de fractures vertébrales. Une réduction des fractures de la hanche n'a pas été démontrée.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose de calcitonine intranasale recommandée pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée est de 80 UI une fois par jour. Il est recommandé d'utiliser la calcitonine intranasale en association avec une supplémentation adéquate de calcium et de vitamine D. Le traitement est prévu pour être administré à long-terme (voir 5.1. Propriétés pharmacodynamiques).

Utilisation chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

L'expérience dont on dispose sur l'utilisation de calcitonine intranasale chez le sujet âgé n'a pas mis en évidence de diminution de la tolérance ni la nécessité de modifier les doses chez ces patients. Il en est de même chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Utilisation chez l'enfant

Etant donné que l'indication de la calcitonine intranasale concerne les femmes ménopausées, son utilisation chez l'enfant n'est pas appropriée.

Note

Des instructions complètes pour l'utilisation par le patient sont décrites dans la notice incluse dans l'emballage.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la calcitonine (voir 4.8. Effets indésirables) ou à l'un des excipients de la formulation (voir 6.1. Liste des excipients).

La calcitonine est également contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypocalcémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Un examen du nez doit avoir lieu avant de commencer le traitement et en cas d'affection nasale, le traitement ne doit pas être commencé. En cas d'ulcération grave de la muqueuse nasale (ex. perforation

de la muqueuse ou saignements abondants associés), le traitement par la calcitonine intranasale sera interrompu. En cas d'ulcération légère, le traitement sera interrompu temporairement jusqu'à la guérison.

La calcitonine étant un peptide, il existe une possibilité de réactions allergiques systémiques ; des réactions de type allergique, notamment des cas isolés de choc anaphylactique, ont été rapportées chez des patients recevant de la calcitonine intranasale. Chez les patients présentant une sensibilité suspectée à la calcitonine, il y a lieu d'envisager un test cutané avant d'entamer un traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée avec l'elcatonine intranasale.

4.6 Grossesse et lactation

Etant donné que l'indication de la calcitonine intranasale concerne les femmes ménopausées, aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte ou en période d'allaitement. En conséquence, la calcitonine intranasale ne sera pas administrée à ce type de patientes. Toutefois les études chez l'animal n'ont montré aucun potentiel embryotoxique ou tératogène. Il semble que l'elcatonine ne traverse pas la barrière placentaire chez les animaux.

Le passage de l'elcatonine dans le lait maternel n'est pas connu. En conséquence, l'allaitement est déconseillé au cours du traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de la calcitonine intranasale sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La calcitonine intranasale peut entraîner des sensations vertigineuses transitoires (voir 4.8. Effets indésirables), qui peuvent altérer les réactions du patient. Les patients doivent donc être prévenus de la possibilité de survenue de sensations vertigineuses transitoires ; auxquels cas ils ne devront pas conduire ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours du traitement avec l'elcatonine sont semblables à ceux constatés après administration de calcitonine de saumon.

Estimation de la fréquence:

Très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1000, <1/100) ; rare (>1/10000, <1/1000) ; très rare (<1/10000), y compris les cas isolés.

Troubles gastrointestinaux

Fréquent : nausées, diarrhées, douleurs abdominales.

Peu fréquent : vomissements.

Troubles vasculaires

Fréquent : bouffées vasomotrices.

Peu fréquent : hypertension.

Troubles respiratoires

Très fréquent : rhinite (incluant sécheresse du nez, oedème nasal, congestion nasale, éternuements, rhinite allergique), symptômes non spécifiques de la sphère nasale (ex. irritation du passage nasal, éruption papuleuse, altération de l'odorat, érythème, excoriation).

Fréquent : rhinite ulcérale, sinusite, épistaxis, pharyngite.

Peu fréquent : toux.

Ces effets sont généralement légers (environ 80% des cas rapportés) et nécessitent l'interruption du traitement dans moins de 5% des cas.

Troubles du système nerveux

Fréquent : sensations vertigineuses, céphalées, altération du goût.

Troubles des organes des sens

Peu fréquent : troubles de la vision.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent : œdème (facial, périphérique et généralisé).

Troubles de l'appareil locomoteur

Fréquent : douleurs musculo-squelettiques.

Peu fréquent : arthralgie.

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité telles que réactions cutanées généralisées, bouffées vasomotrices, œdème (facial, périphérique et généralisé), hypertension, arthralgie et prurit.

Très rare : réactions allergiques et de type anaphylactoïde, telles que tachycardie, hypotension, collapsus circulatoire et choc anaphylactique.

Troubles généraux

Fréquent : fatigue.

Peu fréquent : maladie pseudo-grippale.

Examens biologiques

Rare : développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la calcitonine. Le développement de ces anticorps n'est généralement pas associé à une perte d'efficacité clinique, bien que leur présence chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée par des doses élevées de calcitonine puisse entraîner une réponse plus faible au produit. La présence d'anticorps ne semble avoir aucun rapport avec les réactions allergiques, qui sont rares. La diminution des récepteurs de la calcitonine peut également entraîner une réponse clinique plus faible chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée avec des doses élevées.

4.9 Surdosage

Les nausées, les vomissements, les bouffées de chaleur et les sensations vertigineuses sont dose-dépendants lorsque la calcitonine est administrée par voie parentérale. Cependant, aucun cas de surdosage n'a été constaté. En cas de survenue de tels symptômes de surdosage, un traitement symptomatique sera entrepris.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : hormone antiparathyroïde, code ATC : H05BA04 (elcatonine).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La calcitonine est une hormone calciotrope qui inhibe la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes. En inhibant l'activité ostéoclastique par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques, l'elcatonine diminue la résorption osseuse.

La calcitonine réduit de manière importante le renouvellement osseux dans les situations caractérisées par une augmentation du taux de résorption osseuse, telle l'ostéoporose.

L'absence de défaut de minéralisation osseuse en cas de traitement par la calcitonine a été démontrée par des études d'histomorphométrie à la fois chez l'homme et chez l'animal.

Dans les études pharmacologiques, la calcitonine a montré une activité antalgique sur des modèles animaux.

La calcitonine intranasale entraîne une réponse biologique cliniquement significative chez l'homme, comme l'indiquent l'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium, de phosphore et de sodium (par réduction de leur réabsorption tubulaire) et la diminution de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline. L'administration à long terme de calcitonine intranasale inhibe significativement les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, tels que les telopeptides-C sériques (sCTX) et les isoenzymes squelettiques des phosphatases alcalines.

La calcitonine intranasale entraîne une augmentation statistiquement significative (de 1 à 2%) de la densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire. Cette augmentation est manifeste dès la première année de traitement et elle se maintient jusqu'à 5 ans. La DMO de la hanche reste inchangé.

Dans une étude à 5 ans utilisant la calcitonine de saumon intranasale chez des femmes ménopausées (étude PROOF), l'administration de 200 UI a entraîné une réduction de 33% du risque relatif de développer des fractures vertébrales. Le risque relatif de développer des fractures vertébrales, en comparaison au placebo (traitement par vitamine D et calcium seuls) chez tous les patients traités par des doses quotidiennes de 200 UI était de 0,67 (IC 95%: 0,47-0,97). Le risque absolu de développer des fractures vertébrales sur une période de 5 ans était réduit de 25,9% dans le groupe placebo et de 17,8% dans le groupe 200 UI. Une diminution des fractures de hanche n'a pas été démontrée.

La dose d'elcatonine recommandée pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique établie est de 80 UI en une prise par jour. Des doses plus élevées n'ont pas été plus efficaces.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La quantification des paramètres pharmacocinétiques de l'elcatonine administrée par voie intranasale est rendue difficile en raison de la sensibilité inadéquate et de la spécificité aléatoire des méthodes de dosage immunologique disponibles utilisées dans les études menées à ce jour. Par rapport à une administration parentérale, la biodisponibilité d'une dose intranasale de 40 UI est de 45 à 53%. La calcitonine intranasale est rapidement absorbée par la muqueuse nasale et les pics de concentrations plasmatiques sont atteints dans l'heure suivant l'administration. Des doses supérieures à la dose recommandée entraînent une augmentation des concentrations sanguines (se traduisant par une augmentation des ASC) mais la biodisponibilité relative n'augmente pas. Comme dans le cas d'autres hormones polypeptidiques, il y a peu d'intérêt à surveiller les taux plasmatiques d'elcatonine car ils ne permettent pas de prédire directement la réponse thérapeutique. L'activité de la calcitonine sera donc évaluée au moyen des paramètres cliniques d'efficacité.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études usuelles de toxicité chronique, de reproduction et de mutagénicité ont été réalisées chez des animaux de laboratoire. En outre, la tolérance nasale du produit a été étudiée chez le chien et le rat.

L'elcatonine est dénuée de potentiel embryotoxique, tératogène et mutagène. L'administration intranasale quotidienne de fortes doses de formulation d'elcatonine contenant 2% de glycyrrhizinate d'ammonium pendant 12 semaines chez le chien et le rat a été bien tolérée.

L'elcatonine ne traverse pas la barrière placentaire.

Chez des animaux allaitant recevant de la calcitonine, on a noté une suppression de la production de lait. Les calcitonines sont sécrétées dans le lait.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- 6.2. Incompatibilités**
 - 6.3. Durée de validité**
 - 6.4. Précautions particulières de conservation**
 - 6.5. Nature et contenu du récipient**
 - 6.6. Instructions pour l'utilisation et mode d'emploi**
- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
 - 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
 - 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION OU DE RENOUVELLEMENT D'AUTORISATION**
 - 10. DATE DE REVISION DU TEXTE**