

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALCITONINA SANDOZ 50 UI/ml Soluzione Iniettabile e per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione fornisce 50 UI di calcitonina come calcitonina (di salmone, sintetica) dove una UI corrisponde a 0,167 microgrammi di principio attivo.

Calcitonina Sandoz è essenzialmente senza sodio, vedere paragrafo 4.4. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile e per infusione.

Calcitonina Sandoz 50 UI/ml è una soluzione acquosa limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione come in pazienti che hanno recentemente subito fratture di natura osteoporotica.

Trattamento della Malattia di Paget, solo in pazienti che non rispondono a trattamenti alternativi o per i quali trattamenti alternativi non sono indicati, per esempio i pazienti con grave insufficienza renale.

Trattamento dell'ipercalcemia da tumori maligni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

A causa dell'associazione tra l'aumento del rischio di tumori maligni e l'uso di calcitonina a lungo termine (vedere paragrafo 4.4), la durata del trattamento in tutte le indicazioni deve essere limitata al più breve periodo di tempo possibile e con l'uso della minima dose efficace.

Prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta a improvvisa immobilizzazione come in pazienti che hanno recentemente subito fratture di natura osteoporotica

La dose raccomandata è 100 U.I. al giorno o 50 U.I. due volte al giorno somministrata per via sottocutanea o intramuscolare. La dose può essere ridotta a 50 U.I. al giorno all'inizio della fase di rimobilizzazione. La durata del trattamento raccomandata è 2 settimane e in ogni caso non deve superare 4 settimane a causa dell'associazione tra l'aumento del rischio di tumori maligni e l'uso di calcitonina a lungo termine.

Malattia di Paget

Il dosaggio raccomandato è 100 U.I. al giorno somministrato per via sottocutanea o intramuscolare, tuttavia è stato raggiunto un miglioramento clinico e biochimico con il dosaggio minimo di 50 U.I. tre volte alla settimana. La dose deve essere aggiustata sulla base delle necessità individuali del paziente. Il trattamento deve essere interrotto una volta che il paziente ha risposto e che i sintomi si sono risolti. La durata del trattamento non deve superare normalmente 3 mesi a causa dell'associazione tra l'aumento del rischio di tumori maligni e l'uso di calcitonina a lungo termine. In circostanze eccezionali, ad es. in pazienti con frattura patologica imminente, la durata del trattamento può essere prolungata fino a un massimo raccomandato di 6 mesi.

In questi pazienti può essere considerato un ritrattamento periodico e si deve tenere in considerazione i benefici potenziali e l'associazione tra un aumento del rischio di tumori maligni e l'uso di calcitonina a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto della calcitonina può essere controllato attraverso la misurazione di appropriati indicatori di rimodellamento osseo, come la fosfatasi alcalina sierica o l'idrossiprolina o desossipiridinolina urinaria.

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, la dose può essere aumentata a 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.

Dato che la calcitonina di salmone è un peptide, può verificarsi un adsorbimento nel materiale plastico del set di infusione. Ciò può potenzialmente ridurre la dose totale somministrata al paziente. Si raccomanda un frequente monitoraggio della risposta clinica e di laboratorio, compresa la misurazione del calcio sierico, specialmente nelle prime fasi del trattamento. Il dosaggio di Calcitonina Sandoz deve essere individualizzato in base alle specifiche necessità del paziente.

Pazienti anziani

L'esperienza con l'uso di calcitonina nei pazienti anziani non ha dimostrato una tollerabilità ridotta, né necessità posologiche diverse.

Pazienti con compromissione epatica

L'esperienza con l'uso di calcitonina in pazienti con alterata funzione epatica non ha dimostrato una tollerabilità ridotta, né necessità posologiche diverse.

Pazienti con danno renale

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 paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non ci sono sufficienti evidenze che supportino l'uso della calcitonina di salmone in condizioni associate all'osteoporosi pediatrica. L'uso della calcitonina di salmone in bambini da 0 a 18 anni non è quindi raccomandato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Inoltre la calcitonina è controindicata in pazienti con ipocalcemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché la calcitonina è un peptide, esiste la possibilità di reazioni allergiche sistemiche e reazioni di tipo allergico compresi casi isolati di shock anafilattico segnalati in pazienti in trattamento con calcitonina. Tali reazioni devono essere differenziate dall'arrossamento generalizzato o locale, che rappresenta un effetto comune non allergico della calcitonina (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti per i quali si sospetti una sensibilità verso la calcitonina, si devono effettuare dei test di reazione cutanea prima di iniziare il trattamento con calcitonina.

Analisi di studi controllati, randomizzati, condotti in pazienti con osteoartrite e osteoporosi hanno mostrato che la calcitonina è associata ad un aumento statisticamente significativo del rischio di cancro rispetto ai pazienti trattati con placebo. Questi studi hanno dimostrato un aumento del rischio assoluto di insorgenza di cancro per i pazienti trattati con calcitonina rispetto al placebo, che varia tra lo 0,7% e il 2,4% con la terapia a lungo termine. Sebbene basata su numeri limitati, anche la mortalità da cancro è stata maggiore in pazienti trattati con calcitonina in questi studi, che può indicare un aumento del rischio di promozione tumorale dipendente dal trattamento. In questi studi i pazienti erano stati trattati con formulazioni orali o intranasali, tuttavia è probabile che un aumento del rischio sia applicabile anche quando la calcitonina è somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa specialmente per l'uso a lungo termine, poiché è atteso che l'esposizione sistemica alla calcitonina in questi pazienti possa essere più alta che con altre formulazioni.

Calcitonina Sandoz 50 UI/ml contiene meno di 23 mg di sodio per 1 ml, e può essere considerato "privo di sodio".

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 troppo 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. Può essere necessario rivedere il dosaggio di questi farmaci poichè i loro effetti possono essere modificati da cambiamenti nelle concentrazioni cellulari di elettroliti.

L'utilizzo di calcitonina in associazione a bisfosfonati può portare ad un effetto additivo sulla riduzione del calcio.

L'uso contemporaneo di calcitonina e litio può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di litio. Può essere necessario riaggiustare il dosaggio di litio.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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.

Allattamento

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

Fertilità

Non ci dati riguardanti la potenziale influenza di Calcitonina Sandoz sulla fertilità umana.

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

Non esistono studi sull'effetto di Calcitonina Sandoz sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Calcitonina Sandoz può causare affaticamento, capogiri e disturbi della visione (vedere paragrafo 4.8) che possono compromettere la risposta del paziente. Pertanto i pazienti devono essere avvisati che si possono verificare questi effetti. In questo caso non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente sono nausea, vomito e arrossamento. Essi sono dose-dipendenti e più frequenti dopo somministrazione e.v. che dopo somministrazione i.m. o s.c.

Le reazioni avverse da farmaco provenienti da fonti multiple comprendenti studi clinici ed esperienza post-marketing sono elencate in accordo con la classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA. Nell'ambito di

ciascuna classe, le reazioni avverse sono ordinate per frequenza, con le reazioni più frequenti per prime. Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse sono state elencate in classi di frequenza secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
<i>Comune</i>	Tumori maligni (con l'uso a lungo termine)
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità
<i>Molto raro:</i>	Gravi reazioni di tipo allergico, come broncospasmo, gonfiore della lingua e della gola, shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Raro:</i>	Diminuzione transitoria della calcemia ³
<i>Non noto</i>	Ipocalcemia
Patologie del sistema nervoso	
<i>Comune:</i>	Capogiri, cefalea, disgeusia
<i>Non noto::</i>	Tremore
Patologie dell'occhio	
<i>Non comune:</i>	Compromissione della visione
Patologie vascolari	
<i>Molto comune:</i>	Arrossamento (del volto o della parte superiore del corpo) ⁴
<i>Non comune:</i>	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	
<i>Molto comune:</i>	Nausea con o senza vomito ²
<i>Comune:</i>	Diarrea, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Non comune:</i>	Rash generalizzato, prurito
<i>Non noto</i>	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Comune:</i>	Dolore muscoloscheletrico, inclusa artralgia
Patologie renali e urinarie	
<i>Non comune:</i>	Poliuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Comune:</i>	Affaticamento
<i>Non comune:</i>	Malattia simil-influenzale, edema (facciale, periferico e generalizzato), reazioni al sito di iniezione
Esami diagnostici	
<i>Raro:</i>	Sviluppo di anticorpi neutralizzanti la calcitonina ¹

Le frequenze degli effetti indesiderati sopra elencati sono in parte basate sui risultati degli studi clinici con Calcitonina Sandoz spray nasale.

¹ 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 con 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 dei recettori della calcitonina può anche portare ad una riduzione della risposta clinica in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine.

² 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.

³ 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.

⁴ L'arrossamento (del volto o della parte superiore del corpo) non è una reazione allergica ma è dovuto a un effetto farmacologico, e di solito si verifica da 10 a 20 minuti dopo la somministrazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

4.9 Sovradosaggio

Nausea, vomito, arrossamento e capogiri sono noti essere dose-dipendenti quando la calcitonina è somministrata per via parenterale. Sono state somministrate dosi singole (fino a 10.000 UI) di calcitonina di salmone

iniettabile senza che si siano verificate reazioni avverse 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

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

Categoria farmacoterapeutica: ormone antiparatiroideo, codice ATC: H05 BA 01 (calcitonina di salmone).

La calcitonina è un ormone calciotropico, che inibisce il riassorbimento osseo attraverso un'azione diretta 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 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 come evidenziato da 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 dell'efflusso 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 del principio attivo

La calcitonina di salmone viene rapidamente assorbita ed eliminata.

I picchi di concentrazioni plasmatiche si raggiungono entro la prima ora dalla somministrazione. Dopo somministrazione sottocutanea, i livelli di picco plasmatici si raggiungono in circa 23 minuti.

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 per le due vie di somministrazione (71% e 66%, rispettivamente).

La calcitonina ha una breve emivita di assorbimento (10-15 minuti). L'emivita di eliminazione è di circa 1 ora in caso di somministrazione intramuscolare e di 1 - 1,5 ore in caso di somministrazione sottocutanea. 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 plasmatiche 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'aumentata 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 adenomi ipofisari nel ratto a cui era stata somministrata calcitonina di salmone sintetica per 1 anno. Ciò è considerato un effetto specie-specifico, privo di alcuna rilevanza clinica.

Non è noto se la calcitonina di salmone attraversa la barriera placentare.

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

Acido acetico glaciale
sodio acetato triidrato
sodio cloruro
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non devono essere utilizzati contenitori per e.v. di vetro o di plastica rigida.

3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Da un punto di vista microbiologico, questo medicinale, se è da iniettare deve essere usato immediatamente dopo aver raggiunto la temperatura ambiente; se è destinato all'infusione deve essere usato immediatamente dopo la diluizione in sodio cloruro 0,9% p/v, solo in sacche di PVC morbido. Per ulteriori istruzioni fare riferimento ai paragrafi 6.3 e 6.6.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro trasparente, di tipo I, contenenti 1 ml di soluzione. Calcitonina Sandoz 50 UI/ml è confezionata in astucci da 5, 10, 50 e 100 fiale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Calcitonina Sandoz fiale 50 UI/ml deve essere ispezionata visivamente. Non usare il medicinale se la soluzione non è trasparente e se non è incolore o se contiene particelle, o la fiala è danneggiata.

Le soluzioni per infusione devono essere preparate immediatamente prima dell'uso in sacche per infusione di PVC morbido. Non devono essere utilizzati contenitori per e.v. di vetro o di plastica rigida.

Le fiale sono monouso. Le quantità residue devono essere eliminate. Prima dell'utilizzo intramuscolo o sottocute, lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.

Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

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

5 fiale A.I.C. n. 023704214

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 22.02.1983

Rinnovo: 07.05.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALCITONINA SANDOZ 100 UI/ml Soluzione Iniettabile e per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione fornisce 100 UI di calcitonina come calcitonina (di salmone, sintetica) dove una UI corrisponde a 0,167 microgrammi di principio attivo.

Calcitonina Sandoz è essenzialmente senza sodio, vedere paragrafo 4.4.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile e per infusione.

Calcitonina Sandoz 100 UI/ml è una soluzione acquosa limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione come in pazienti che hanno recentemente subito fratture di natura osteoporotica

Trattamento della Malattia di Paget, solo in pazienti che non rispondono a trattamenti alternativi o per i quali trattamenti alternativi non sono indicati, per esempio i pazienti con grave insufficienza renale.

Trattamento dell'ipercalcemia da tumori maligni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

A causa dell'associazione tra l'aumento del rischio di tumori maligni e l'uso di calcitonina a lungo termine (vedere paragrafo 4.4), la durata del trattamento in tutte le indicazioni deve essere limitata al più breve periodo di tempo possibile e con l'uso della minima dose efficace.

Prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta a improvvisa immobilizzazione come in pazienti che hanno recentemente subito fratture di natura osteoporotica

La dose raccomandata è 100 U.I. al giorno o 50 U.I. due volte al giorno somministrata per via sottocutanea o intramuscolare. La dose può essere ridotta a 50 U.I. al giorno all'inizio della fase di rimobilizzazione. La durata del trattamento raccomandata è 2 settimane e in ogni caso non deve superare 4 settimane a causa dell'associazione tra l'aumento del rischio di tumori maligni e l'uso di calcitonina a lungo termine.

Malattia di Paget

Il dosaggio raccomandato è 100 U.I. al giorno somministrato per via sottocutanea o intramuscolare, tuttavia è stato raggiunto un miglioramento clinico e biochimico con il dosaggio minimo di 50 U.I. tre volte alla settimana. La dose deve essere aggiustata sulla base delle necessità individuali del paziente. Il trattamento deve essere interrotto una volta che il paziente ha risposto e che i sintomi si sono risolti. La durata del trattamento non deve superare normalmente 3 mesi a causa dell'associazione tra l'aumento del rischio di tumori maligni e l'uso di calcitonina a lungo termine. In circostanze eccezionali, ad es. in pazienti con frattura patologica imminente, la durata del trattamento può essere prolungata fino a un massimo raccomandato di 6 mesi.

In questi pazienti può essere considerato un ritrattamento periodico e si deve tenere in considerazione i benefici potenziali e l'associazione tra un aumento del rischio di tumori maligni e l'uso di calcitonina a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto della calcitonina può essere controllato attraverso la misurazione di appropriati indicatori di rimodellamento osseo, come la fosfatasi alcalina sierica o l'idrossiprolina o desossipiridinolina urinaria.

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. La dose può essere ridotta 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 la dose può essere aumentata a 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.

Dato che la calcitonina di salmone è un peptide, può verificarsi un adsorbimento nel materiale plastico del set di infusione. Ciò può potenzialmente ridurre la dose totale somministrata al paziente. Si raccomanda un frequente monitoraggio della risposta clinica e di laboratorio, compresa la misurazione del calcio sierico, specialmente nelle prime fasi del trattamento. Il dosaggio di Calcitonina Sandoz deve essere individualizzato in base alle specifiche necessità del paziente.

Pazienti anziani

L'esperienza con l'uso di calcitonina nei pazienti anziani non ha dimostrato una tollerabilità ridotta, né necessità posologiche diverse.

Pazienti con compromissione epatica

L'esperienza con l'uso di calcitonina in pazienti con alterata funzione epatica non ha dimostrato una tollerabilità ridotta, né necessità posologiche diverse.

Pazienti con danno renale

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 paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non ci sono sufficienti evidenze che supportino l'uso della calcitonina di salmone in condizioni associate all'osteoporosi pediatrica. L'uso della calcitonina di salmone in bambini da 0 a 18 anni non è quindi raccomandato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Inoltre la calcitonina è controindicata in pazienti con ipocalcemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché la calcitonina è un peptide, esiste la possibilità di reazioni allergiche sistemiche e reazioni di tipo allergico compresi casi isolati di shock anafilattico segnalati in pazienti in trattamento con calcitonina. Tali reazioni devono essere differenziate dall'arrossamento generalizzato o locale, che rappresenta un effetto comune non allergico della calcitonina (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti per i quali si sospetti una sensibilità verso la calcitonina, si devono effettuare dei test di reazione cutanea prima di iniziare il trattamento con calcitonina.

Analisi di studi controllati, randomizzati, condotti in pazienti con osteoartrite e osteoporosi hanno mostrato che la calcitonina è associata ad un aumento statisticamente significativo del rischio di cancro rispetto ai pazienti trattati con placebo. Questi studi hanno dimostrato un aumento del rischio assoluto di insorgenza di cancro per i pazienti trattati con calcitonina rispetto al placebo, che varia tra lo 0,7% e il 2,4% con la terapia a lungo termine. Sebbene basata su numeri limitati, anche la mortalità da cancro è stata maggiore in pazienti trattati con calcitonina in

questi studi, che può indicare un aumento del rischio di promozione tumorale dipendente dal trattamento. In questi studi i pazienti erano stati trattati con formulazioni orali o intranasali, tuttavia è probabile che un aumento del rischio sia applicabile anche quando la calcitonina è somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa specialmente per l'uso a lungo termine, poichè è atteso che l'esposizione sistemica alla calcitonina in questi pazienti possa essere più alta che con altre formulazioni.

Calcitonina Sandoz 100 UI/ml contiene meno di 23 mg di sodio per 1 ml, e può essere considerato "privo di sodio".

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 troppo 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. Può essere necessario rivedere il dosaggio di questi farmaci poichè i loro effetti possono essere modificati da cambiamenti nelle concentrazioni cellulari di elettroliti.

L'utilizzo di calcitonina in associazione a bisfosfonati può portare ad un effetto additivo sulla riduzione del calcio.

L'uso contemporaneo di calcitonina e litio può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di litio. Può essere necessario riaggiustare il dosaggio di litio.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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.

Allattamento

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

Fertilità

Non ci dati riguardanti la potenziale influenza di Calcitonina Sandoz sulla fertilità umana.

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

Non esistono studi sull'effetto di Calcitonina Sandoz sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Calcitonina Sandoz può causare affaticamento, capogiri e disturbi della visione (vedere paragrafo 4.8) che

possono compromettere la risposta del paziente. Pertanto i pazienti devono essere avvisati che si possono verificare questi effetti. In questo caso non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente sono nausea, vomito e arrossamento. Essi sono dose-dipendenti e più frequenti dopo somministrazione i.v. che dopo somministrazione i.m. o s.c.

Le reazioni avverse da farmaco provenienti da fonti multiple comprendenti studi clinici ed esperienza post-marketing sono elencate in accordo con la classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA. Nell'ambito di ciascuna classe, le reazioni avverse sono ordinate per frequenza, con le reazioni più frequenti per prime. Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse sono state elencate in classi di frequenza secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
<i>Comune</i>	Tumori maligni (con l'uso a lungo termine)
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità
<i>Molto Raro:</i>	Gravi reazioni di tipo allergico, come broncospasmo, gonfiore della lingua e della gola, shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Raro:</i>	Diminuzione transitoria della calcemia ³
<i>Non noto</i>	Ipocalcemia
Patologie del sistema nervoso	
<i>Comune:</i>	Capogiri, cefalea, disgeusia
<i>Non noto:</i>	Tremore
Patologie dell'occhio	
<i>Non comune:</i>	Compromissione della visione
Patologie vascolari	
<i>Molto comune:</i>	Arrossamento (del volto o della parte superiore del corpo) ⁴
<i>Non comune:</i>	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	
<i>Molto comune:</i>	Nausea con o senza vomito ²
<i>Comune:</i>	Diarrea, dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Non comune:</i>	Rash generalizzato, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Comune:</i>	Dolore muscoloscheletrico, inclusa artralgia
Patologie renali e urinarie	
<i>Non comune:</i>	Poliuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Comune:</i>	Affaticamento
<i>Non comune:</i>	Malattia simil-influenzale, edema (facciale, periferico e generalizzato), reazioni al sito di iniezione
Esami diagnostici	
<i>Raro:</i>	Sviluppo di anticorpi neutralizzanti la calcitonina ¹

Le frequenze degli effetti indesiderati sopra elencati sono in parte basate sui risultati degli studi clinici con Calcitonina Sandoz spray nasale.

¹ 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 con 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 dei recettori della calcitonina può anche portare ad una riduzione della risposta clinica in una piccola percentuale di pazienti in terapia a lungo termine.

² 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.

³ 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.

⁴ L'arrossamento (del volto o della parte superiore del corpo) non è una reazione allergica ma è dovuto a un effetto farmacologico, e di solito si verifica da 10 a 20 minuti dopo la somministrazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa

sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Nausea, vomito, arrossamento e capogiri sono noti essere dose-dipendenti quando la calcitonina è somministrata per via parenterale. Sono state somministrate dosi singole (fino a 10.000 UI) di calcitonina di salmone iniettabile senza che si siano verificate reazioni avverse 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

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

Categoria farmacoterapeutica: ormone antiparatiroideo, codice ATC: H05 BA 01 (calcitonina di salmone).

La calcitonina è un ormone calciotropico, che inibisce il riassorbimento osseo attraverso un'azione diretta 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 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 come evidenziato da 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 dell'efflusso 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 del principio attivo

La calcitonina di salmone viene rapidamente assorbita ed eliminata.

I picchi di concentrazioni plasmatiche si raggiungono entro la prima ora dalla somministrazione. Dopo somministrazione sottocutanea, i livelli di picco plasmatici si raggiungono in circa 23 minuti.

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 per le due vie di somministrazione (71% e 66%, rispettivamente).

La calcitonina ha una breve emivita di assorbimento (10-15 minuti). L'emivita di eliminazione è di circa 1 ora in caso di somministrazione intramuscolare e di 1 - 1,5 ore in caso di somministrazione sottocutanea. 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 plasmatiche 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'aumentata 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 adenomi ipofisari nel ratto a cui era stata somministrata calcitonina di salmone sintetica per 1 anno. Ciò è considerato un effetto specie-specifico, privo di alcuna rilevanza clinica.

Non è noto se la calcitonina di salmone attraversa la barriera placentare.

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

Acido acetico glaciale
sodio acetato triidrato

sodio cloruro
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non devono essere utilizzati contenitori per e.v. di vetro o di plastica rigida.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Da un punto di vista microbiologico, questo medicinale, se è da iniettare deve essere usato immediatamente dopo aver raggiunto la temperatura ambiente; se è destinato all'infusione deve essere usato immediatamente dopo la diluizione in sodio cloruro 0,9% p/v, solo in sacche di PVC morbido. Per ulteriori istruzioni fare riferimento ai paragrafi 6.3 e 6.6.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro trasparente, di tipo I, contenenti 1 ml di soluzione. Calcitonina Sandoz fiale 100 UI/ml è confezionata in astucci da 5, 10, 50 e 100 fiale. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Calcitonina Sandoz fiale 100 UI/ml deve essere ispezionata visivamente. Non usare il medicinale se la soluzione non è trasparente e se non è incolore o se contiene particelle, o la fiala è danneggiata.

Le soluzioni per infusione devono essere preparate immediatamente prima dell'uso in sacche per infusione di PVC morbido. Non devono essere utilizzati contenitori per e.v. di vetro o di plastica rigida.

Le fiale sono monouso. Le quantità residue devono essere eliminate. Prima dell'utilizzo intramuscolo o sottocute, lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.

Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

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

5 fiale

A.I.C. n. 023704202

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 02.08.1978

Rinnovo: 07.05.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO