

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALCO 50 U.I./ml soluzione iniettabile
CALCO 100 U.I./ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CALCO 50 U.I./ml soluzione iniettabile – 1 fiala contiene:

Principio Attivo:

Calcitonina sintetica di salmone: 50 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

CALCO 100 U.I./ml soluzione iniettabile – 1 fiala contiene:

Principio Attivo:

Calcitonina sintetica di salmone: 100 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare, endovenoso e sottocutaneo.

Calco è una soluzione acquosa limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta a 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.

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 normalmente superare i 3 mesi a causa delle prove di un aumento del rischio di tumori maligni in caso di uso prolungato della calcitonina. 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 si può prendere in considerazione la ripetizione periodica del trattamento, tenendo conto dei potenziali benefici e delle prove di un aumento del rischio di tumori maligni in caso di uso prolungato della calcitonina (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.

La dose può essere ridotta in seguito a miglioramento delle condizioni del paziente.

Ipercalcemia da tumori maligni:

5-10 U.I. per kg di peso corporeo al giorno, somministrate per iniezione endovenosa lenta in 2-4 dosi refratte nell'arco delle 24 ore, oppure per infusione goccia a goccia in ml 500 di soluzione fisiologica in un arco di almeno 6 ore.

L'infusione endovenosa goccia a goccia è il metodo più efficace e dovrebbe essere sempre usata nei casi di emergenza o di particolari gravità.

Durata del trattamento:

Nella malattia di Paget ed in altre affezioni croniche la terapia deve essere continuata per diversi mesi. Il trattamento riduce marcatamente il tasso plasmatico della fosfatasi alcalina e l'escrezione urinaria dell'idrossiprolina, spesso fino a livelli normali.

Il dolore è parzialmente o interamente ridotto. In rari casi i tassi della fosfatasi alcalina dell'escrezione della idrossiprolina possono aumentare dopo un'iniziale caduta; in tal caso il medico deve giudicare, sulla base del quadro clinico, se la terapia deve essere continuata. Dopo uno o più mesi dall'interruzione del trattamento si possono nuovamente verificare disordini del metabolismo osseo che necessitano di un nuovo ciclo di terapia.

Alla luce delle prove di un aumento del rischio di tumori maligni in caso di trattamento prolungato con calcitonina (vedere Paragrafo 4.4), la durata del trattamento in tutte le indicazioni deve essere limitata al periodo di tempo più breve possibile e alla dose minima efficace.

Popolazione pediatrica

Non ci sono prove sufficienti per supportare l'utilizzo della calcitonina di salmone in condizioni associate all'osteoporosi infantile. Pertanto l'utilizzo della calcitonina di salmone in bambini da 0 a 18 anni non è raccomandata.

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).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La calcitonina inoltre è controindicata nei pazienti con ipocalcemia.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

E' consigliabile un test per scarificazione (o intradermoreazione) prima della somministrazione, specialmente in pazienti con pregressa allergia.

Poiché la calcitonina è un peptide, esiste la possibilità di reazioni allergiche sistemiche e sono state segnalate reazioni di tipo allergico, compresi casi isolati di shock anafilattico, in pazienti che avevano assunto calcitonina.

Tali reazioni vanno tuttavia distinte dall'arrossamento generalizzato o locale accompagnato da sensazione di calore che rappresenta un effetto indesiderato comune, ma non allergico, della calcitonina (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con sospetta sensibilità alla calcitonina, è opportuno effettuare dei test di reazione cutanea prima di iniziare il trattamento con calcitonina.

Qualora si osservi tale sintomatologia, ed essa sia sicuramente riferibile al farmaco, il trattamento deve essere interrotto e, se il caso lo richiede, deve essere istituita una terapia adeguata.

La calcitonina non deve essere somministrata ai bambini per più di qualche settimana, salvo parere medico. Alcuni pazienti potrebbero sviluppare, dopo parecchi mesi di trattamento, degli anticorpi verso la calcitonina. Tali anticorpi sono generalmente a titolo basso e si verificano in genere alle dosi più alte. Lo sviluppo di questi anticorpi non è di solito correlato a perdita di efficacia clinica.

E' possibile che ciò sia analogo a quanto avviene nei pazienti diabetici, nei quali frequentemente si sviluppano anticorpi anti-insulina, che, raramente, manifestano una resistenza clinica all'insulina.

Il trattamento dei pazienti a letto deve essere accompagnato da un controllo frequente della fosfatasi alcalina sierica e dell'escrezione urinaria di idrossiprolina. Se compaiono reazioni di ipersensibilità è necessario interrompere il trattamento.

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. 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.

CALCO 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 interazione

In seguito a somministrazione di calcitonina i livelli serici del calcio possono diminuire in via transitoria al di sotto dei valori normali, cosa che è maggiormente evidente all'inizio della terapia nei pazienti con un ricambio osseo particolarmente elevato. Questo effetto viene diminuito quando l'attività osteoclastica è ridotta. Tuttavia occorre cautela nel trattamento di pazienti contestualmente in terapia con glicosidi cardiaci o bloccanti dei canali del calcio. Può rendersi necessario adeguare i dosaggi di questi farmaci in considerazione del fatto che i loro effetti possono essere modificati da variazioni delle concentrazioni cellulari degli elettroliti.

L'uso della calcitonina in associazione con i bifosfonati può risultare in un effetto additivo di riduzione del calcio.

L'uso concomitante di calcitonina e litio può portare ad una riduzione della concentrazione plasmatica di litio. Può essere necessario un aggiustamento della dose di litio.

4.6. Gravidanza allattamento e fertilità

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 sono dati riguardanti la potenziale influenza di CALCO sulla fertilità umana.

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

Non esistono dati sugli effetti della calcitonina iniettabile sulla capacità di condurre veicoli e utilizzare macchinari. CALCO può causare affaticamento, capogiri e disturbi della visione (vedere paragrafo 4.8) La calcitonina iniettabile può provocare instabilità transitoria (vedere Effetti Indesiderati) che può compromettere la capacità di reazione dei pazienti. I pazienti devono pertanto essere avvisati del possibile verificarsi di instabilità transitoria, nel qual caso devono astenersi dalla guida di veicoli e dall'uso di 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 faringe, 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, tronco) 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

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 4a e la 6a 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9. Sovradosaggio

Dosi elevate di calcitonina possono provocare una marcata ipocalcemia da correggersi mediante somministrazione di calcio.

Nausea, vomito, arrossamento con sensazione di calore e senso di instabilità sono disturbi dose-dipendenti che si possono verificare con la somministrazione parenterale della calcitonina. Singole dosi (fino a 10 000 U.I.) di calcitonina di salmone iniettabile sono state somministrate senza reazioni avverse, oltre a nausea e vomito ed una esacerbazione degli effetti farmacologici.

Se si osservano sintomi di sovradosaggio, l'eventuale trattamento dev'essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio-omeostatici – Ormoni Antiparatiroidi.

Codice ATC: H05BA01 (calcitonina sintetica 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

La calcitonina sintetica di salmone viene metabolizzata dal rene ed eliminata per via urinaria.

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

La calcitonina sintetica di salmone, anche per somministrazioni di lunga durata è risultata sprovvista di tossicità; la DL₅₀ testata per qualunque via di somministrazione (i.v., i.p., i.m.) e su differenti specie animali (ratto, coniglio e topo) è sempre risultata superiore a 400 U.I./kg.

La calcitonina di salmone è priva di potenziale embriotossico, teratogeno e mutageno.

È 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.

È 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 3H₂O

Sodio cloruro

Acqua p.p.i.

6.2. Incompatibilità

Nessuna particolare

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

CALCO 50 UI/ml soluzione iniettabile

Astuccio contenente 5 fiale di tipo I da 1 ml

CALCO 100 UI/ml soluzione iniettabile

Astuccio contenente 5 fiale di tipo I da 1 ml

Fiale di vetro trasparente, di tipo I, contenenti 1 ml di soluzione

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11 – 22036 ERBA (CO)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

50 U.I./ml soluzione iniettabile, 5 Fiale - A.I.C. n. 027488016

100 U.I./ml soluzione iniettabile, 5 Fiale - A.I.C. n. 027488028

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Ottobre 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco