

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calimix 50 microgrammi/erogazione spray nasale, sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione (0,1 ml) della pompa somministra una dose misurata di 50 microgrammi di mometasone furoato (come monoidrato). Il peso totale di una erogazione è 100 mg.

Eccipiente con effetti noti

Contiene 20 microgrammi di benzalconio cloruro per erogazione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, sospensione.

Sospensione opaca di colore da bianco a biancastro.

pH: tra 4,3 e 4,9

Osmolalità: tra 270 e 330 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Calimix è indicato per l'uso in adulti e bambini di età pari o superiore a 3 anni per trattare i sintomi della rinite allergica stagionale o della rinite perenne.

Calimix è indicato per il trattamento dei polipi nasali negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dopo un iniziale caricamento della pompa di Calimix, ogni erogazione rilascia circa 100 mg di sospensione di mometasone furoato, contenente mometasone furoato monoidrato equivalente a 50 microgrammi di mometasone furoato.

Posologia

Rinite stagionale o perenne

Adulti (compresi i pazienti anziani) e bambini dai 12 anni di età: la dose solitamente raccomandata è di due erogazioni (50 microgrammi/erogazione) in ogni narice una volta al giorno (dose totale 200 microgrammi). Una volta che i sintomi sono controllati, la riduzione della dose ad una erogazione in ogni narice (dose totale 100 microgrammi) può essere efficace per il mantenimento. Se i sintomi non sono controllati in modo adeguato, la dose può essere incrementata fino ad una dose massima giornaliera di quattro erogazioni per ogni narice una volta al giorno (dose totale 400 microgrammi). Si raccomanda la riduzione della dose una volta ottenuto il controllo dei sintomi.

Bambini di età compresa tra 3 e 11 anni: la dose solitamente raccomandata è di una erogazione (50 microgrammi/erogazione) in ogni narice una volta al giorno (dose totale 100 microgrammi).

Mometasone furoato spray nasale ha dimostrato un'insorgenza di attività clinicamente significativa in alcuni pazienti con rinite allergica stagionale, entro 12 ore dalla prima dose; tuttavia, il pieno beneficio del

trattamento potrebbe non essere raggiunto nelle prime 48 ore. Pertanto, il paziente deve continuare l'uso regolare per ottenere un completo beneficio terapeutico.

In pazienti con anamnesi positiva per sintomi di rinite allergica stagionale di entità da moderata a grave, può essere necessario che il trattamento con Calimix sia iniziato alcuni giorni prima dell'inizio previsto della stagione dei pollini.

Poliposi nasale

La dose iniziale comunemente raccomandata per la poliposi è di due erogazioni (50 microgrammi/erogazione) in ciascuna narice una volta al giorno (dose giornaliera totale di 200 microgrammi). Se dopo 5 o 6 settimane i sintomi non sono sotto adeguato controllo, la dose può essere aumentata fino ad una dose giornaliera di due erogazioni in ciascuna narice due volte al giorno (dose giornaliera totale di 400 microgrammi). La dose deve essere ridotta gradualmente al livello più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Se non si verifica un miglioramento dei sintomi dopo 5 o 6 settimane di trattamento due volte al giorno, il paziente deve essere rivalutato e la strategia terapeutica riconsiderata.

La durata degli studi di efficacia e sicurezza del mometasone furoato spray nasale nel trattamento della poliposi nasale è stata di quattro mesi.

Popolazione pediatrica

Rinite allergica stagionale e rinite perenne

La sicurezza e l'efficacia di mometasone furoato spray nasale nei bambini di età inferiore a 3 anni non sono state stabilite.

Poliposi nasale

La sicurezza e l'efficacia di mometasone furoato spray nasale nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Prima di somministrare la prima dose, agitare bene il contenitore ed azionare la pompa per 10 volte (finché non si ottiene uno spruzzo uniforme). Se la pompa non viene utilizzata per 14 giorni o più, prima di utilizzarlo nuovamente caricare la pompa con 2 erogazioni finché non si osserva un getto uniforme.

Agitare bene il contenitore prima di ogni uso. Il flacone deve essere smaltito dopo il numero di erogazioni indicato sull'etichetta o entro 2 mesi dal primo utilizzo.

4.3 Controindicazioni

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

Calimix non deve essere utilizzato in presenza di infezione localizzata non trattata che coinvolge la mucosa nasale, come l'herpes simplex.

A causa dell'effetto inibitore esercitato dai corticosteroidi sulla cicatrizzazione delle ferite, i pazienti recentemente sottoposti ad un intervento di chirurgia nasale o che abbiano subito un trauma non devono utilizzare un corticosteroide per via nasale fino a che non sia avvenuta la cicatrizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Immunosoppressione

Calimix deve essere utilizzato con cautela, o addirittura non usato, nei pazienti con infezioni tubercolari attive o quiescenti del tratto respiratorio, o nel caso di infezioni fungine, batteriche o sistemiche virali non trattate.

I pazienti trattati con corticosteroidi, che sono potenzialmente immunosoppressi, devono essere avvertiti del rischio derivante dall'esposizione a certe infezioni (ad es., varicella, morbillo) e dell'importanza di ricorrere al medico se si verifica tale esposizione.

Effetti nasali locali

Dopo 12 mesi di trattamento con Calimix, in uno studio condotto su pazienti con rinite perenne, non è stata documentata evidenza di atrofia della mucosa nasale; inoltre, il mometasone furoato tende a ripristinare il normale fenotipo istologico della mucosa nasale. Tuttavia, i pazienti che usano Calimix per diversi mesi o più devono essere esaminati periodicamente per possibili alterazioni della mucosa nasale. Se si sviluppa un'infezione fungina localizzata del naso o della faringe, può essere necessaria l'interruzione della terapia con Calimix o un trattamento appropriato. La persistenza dell'irritazione nasofaringea può essere un'indicazione per l'interruzione di Calimix.

Calimix non è raccomandato in caso di perforazione del setto nasale (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici, fenomeni di epistassi sono stati riscontrati con un'incidenza maggiore rispetto al placebo. L'epistassi è risultata in genere autolimitante e di entità lieve (vedere paragrafo 4.8).

Calimix contiene benzalconio cloruro, che può causare irritazione e gonfiore all'interno del naso, specialmente se usato per lunghi periodi.

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi per via nasali, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con molta meno probabilità rispetto al trattamento con corticosteroidi orali e possono variare nei singoli pazienti e tra differenti preparazioni di corticosteroidi. I potenziali effetti sistemici possono includere sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, cataratta, glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini).

Dopo l'uso di corticosteroidi per via intranasale, sono stati segnalati casi di aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.8).

Si richiede particolare attenzione nel caso di pazienti che passano dalla somministrazione a lungo termine di corticosteroidi ad azione sistemica a Calimix. L'interruzione della terapia con corticosteroidi sistemici in questi pazienti può determinare un'insufficienza surrenale per alcuni mesi, fino al recupero della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Se questi pazienti mostrano segni e sintomi di insufficienza surrenalica o sintomi di astinenza (ad es., con segni iniziali di dolore articolare e/o muscolare, fiacchezza e depressione) malgrado il miglioramento dei sintomi nasali, la somministrazione di corticosteroidi sistemici deve riprendere e devono essere istituite altre terapie e misure appropriate. Questo passaggio può inoltre rivelare eventuali condizioni allergiche preesistenti, come congiuntivite ed eczema di natura allergica, precedentemente sopresse dalla terapia con corticosteroidi sistemici.

Il trattamento con dosi superiori a quelle raccomandate può determinare una soppressione surrenalica clinicamente significativa. In caso di evidenza che debbano essere usate dosi superiori a quelle raccomandate, occorre prendere in considerazione una copertura supplementare con corticosteroidi per via sistemica durante i periodi di stress o in caso di intervento chirurgico di elezione.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici (incluso uso intranasale, inalatorio e intraoculare) si possono segnalare disturbi visivi. Se un paziente presenta sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, occorre considerare il rinvio del paziente a un oftalmologo per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Poliposi nasale

La sicurezza e l'efficacia di Calimix non sono state studiate per il trattamento di polipi unilaterali, polipi associati a fibrosi cistica o polipi che ostruiscono completamente le cavità nasali.

I polipi unilaterali che appaiono inusuali o irregolari, specialmente se ulcerativi o sanguinanti, devono essere valutati più approfonditamente.

Effetti sulla crescita nella popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via nasale. Se la crescita risulta rallentata, occorre rivedere la terapia allo scopo di ridurre, se possibile, la dose del corticosteroide per via nasale alla dose minima che consenta un efficace controllo dei sintomi. È inoltre opportuno consigliare al paziente di rivolgersi ad un pediatra.

Sintomi non nasali

Sebbene Calimix controlli i sintomi nasali nella maggior parte dei pazienti, l'uso concomitante di un'appropriata terapia addizionale può procurare un ulteriore sollievo di altri sintomi, in particolare quelli oculari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

(Per l'uso con corticosteroidi sistemici, vedere il paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) È stato condotto uno studio clinico di interazione con loratadina. Non sono state osservate interazioni. Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso, è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di mometasone furoato nelle donne in gravidanza sono limitati o assenti. Gli studi condotti negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come per le altre preparazioni nasali contenenti corticosteroidi, Calimix non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi ogni potenziale rischio per la madre, il feto o il neonato. I bambini nati da madri trattate con corticosteroidi durante la gravidanza devono essere osservati attentamente per iposurrenalismo.

Allattamento

Non è noto se il mometasone furoato sia escreto nel latte umano. Come per le altre preparazioni nasali contenenti corticosteroidi, andrà valutato se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere/evitare il trattamento con Calimix tenendo conto del beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici circa gli effetti di mometasone furoato sulla fertilità. Studi sull'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva, ma non effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Calimix non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'epistassi è stata generalmente autolimitante e di lieve gravità ed è comparsa con incidenza più alta rispetto al placebo (5%), ma con un'incidenza paragonabile o inferiore rispetto ai corticosteroidi per via nasale di controllo attivo studiati (fino al 15%) come segnalato negli studi clinici per la rinite allergica. L'incidenza di tutti gli altri eventi avversi è stata paragonabile a quella del placebo. Nei pazienti trattati per poliposi nasale, l'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata simile a quella osservata nei pazienti con rinite allergica.

Possono manifestarsi effetti sistemici dei corticosteroidi per via nasale, in particolare quando vengono prescritti ad alte dosi per periodi prolungati.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse correlate al trattamento ($\geq 1\%$) segnalate negli studi clinici in pazienti con rinite allergica o poliposi nasale e nel post-marketing indipendentemente dall'indicazione, sono riportate nella Tabella 1. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione primaria per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza. Le frequenze sono state definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $1/100$). La frequenza degli eventi avversi post-marketing è considerata come "non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)".

Tabella 1: Reazioni avverse correlate al trattamento riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Faringite Infezione delle vie respiratorie superiori **	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche, angioedema, broncospasmo e dispnea
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie dell'occhio			Glaucoma Pressione endoculare aumentata Cataratte Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi*	Epistassi Bruciore al naso Irritazione nasale Ulcerazione nasale	Perforazione del setto nasale
Patologie gastrointestinali		Irritazione della gola*	Disturbi del gusto e dell'olfatto

*reazione avversa segnalata per un dosaggio pari a due volte al giorno per la poliposi nasale

**reazione avversa segnalata con frequenza non comune per un dosaggio pari a due volte al giorno per la poliposi nasale

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica, l'incidenza di eventi avversi segnalati in studi clinici, come epistassi (6%), cefalea (3%), irritazione nasale (2%) e starnuto (2%), è stata paragonabile al placebo.

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/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'inalazione o la somministrazione orale di dosi eccessive di corticosteroidi può portare alla soppressione della funzionalità dell'asse HPA.

Gestione

Poiché la biodisponibilità sistemica di Calimix è <1%, è improbabile che il sovradosaggio richieda una terapia diversa dall'osservazione, seguita dall'inizio della somministrazione dell'appropriato dosaggio prescritto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Decongestionanti ed altre preparazioni nasali per uso topico - Corticosteroidi, codice ATC: R01AD09

Meccanismo d'azione

Il mometasone furoato è un glucocorticoide topico con proprietà antinfiammatorie locali a dosi che non sono attive a livello sistemico.

È probabile che buona parte del meccanismo degli effetti anti-allergici e antinfiammatori del mometasone furoato sia legata alla sua capacità di inibire il rilascio dei mediatori delle reazioni allergiche. Il mometasone furoato inibisce significativamente il rilascio dei leucotrieni dai leucociti di pazienti allergici. In colture cellulari, il mometasone furoato ha dimostrato elevata potenza nell'inibizione della sintesi e del rilascio di IL-1, IL-5, IL-6 e TNF α ; il farmaco è anche un potente inibitore della produzione di leucotrieni. Inoltre, è un inibitore estremamente potente della produzione di citochine Th2, IL-4 e IL-5, da parte delle cellule umane T CD4+.

Effetti farmacodinamici

Negli studi che utilizzano la tecnica dell'esposizione ad antigene in sede nasale, mometasone furoato spray nasale ha dimostrato attività antinfiammatoria sia nelle fasi precoci sia in quelle tardive delle risposte allergiche. Questo è stato dimostrato dalla diminuzione (*rispetto al placebo*) dell'istamina e dell'attività degli eosinofili e dalla riduzione (*rispetto al basale*) di eosinofili, neutrofilii e proteine di adesione delle cellule epiteliali.

Nel 28% dei pazienti con rinite allergica stagionale, mometasone furoato spray nasale ha dimostrato un'insorgenza di attività clinicamente significativa entro 12 ore dopo la prima dose. Il tempo mediano (50%) d'insorgenza del sollievo è stato di 35,9 ore.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico controllato con placebo in pazienti pediatrici (n = 49/gruppo), trattati con mometasone furoato spray nasale 100 microgrammi al giorno per un anno, non si è osservata alcuna riduzione nella velocità di crescita.

I dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia di mometasone furoato spray nasale nella popolazione pediatrica di età compresa tra 3 e 5 anni sono limitati, e non può essere stabilito un appropriato range di dosaggio. In uno studio condotto in 48 bambini di età compresa tra 3 e 5 anni, trattati con mometasone furoato somministrato per via intranasale alla dose di 50, 100 o 200 microgrammi/giorno per 14 giorni, non sono state riscontrate differenze significative rispetto al placebo nella variazione media del livello plasmatico di cortisolo, in risposta al test di stimolazione con tetracosactrina.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente mometasone furoato in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per rinite allergica stagionale e perenne (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il mometasone furoato, somministrato come spray nasale acquoso, ha una biodisponibilità sistemica <1% nel plasma, usando un saggio sensibile con limite più basso di quantificazione pari a 0,25 pg/ml.

Distribuzione

Non pertinente in quanto l'assorbimento per via nasale di mometasone è minimo.

Biotrasformazione

La piccola quantità che può essere ingerita ed assorbita subisce un ampio metabolismo epatico di primo passaggio.

Eliminazione

Il mometasone furoato assorbito viene ampiamente metabolizzato e i relativi metaboliti sono escreti nell'urina e nella bile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati dimostrati effetti tossicologici legati unicamente all'esposizione a mometasone furoato. Tutti gli effetti osservati sono tipici di questa classe di composti e sono correlati ad effetti farmacologici esagerati dei glucocorticoidi.

Studi preclinici dimostrano che il mometasone furoato è privo di attività androgena, antiandrogena, estrogenica o antiestrogenica ma, come altri glucocorticoidi, mostra una certa attività antiuterotrofica, e in modelli animali la somministrazione orale di elevati dosaggi di 56 mg/kg/die e 280 mg/kg/die ritarda la dilatazione vaginale.

Come altri glucocorticoidi, il mometasone furoato ha mostrato *in vitro* un potenziale clastogenico a concentrazioni elevate. Tuttavia, non ci si può aspettare effetti mutageni alle appropriate dosi terapeutiche.

Negli studi sulla funzione riproduttiva, il mometasone furoato somministrato per via sottocutanea alla dose di 15 microgrammi/kg, ha prolungato la gestazione e ha causato un travaglio prolungato e difficoltoso con una riduzione della sopravvivenza della prole e del peso corporeo o di un suo incremento. Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità.

Come altri glucocorticoidi, il mometasone furoato è teratogeno in roditori e conigli. Gli effetti osservati sono stati ernia ombelicale nei ratti, palatoschisi nei topi e agenesia della colecisti, ernia ombelicale e zampe anteriori curve nei conigli. Inoltre, si sono verificati riduzione nell'incremento del peso della madre, effetti sulla crescita fetale (peso corporeo fetale più basso e/o ossificazione ritardata) in ratti, conigli e topi e ridotta sopravvivenza della prole nei topi.

La carcinogenicità potenziale del mometasone furoato per via inalatoria (aerosol con propellente tipo CFC e surfattante) a concentrazioni da 0,25 a 2,0 microgrammi/l è stata valutata in studi della durata di 24 mesi nei topi e nei ratti. Sono stati osservati i tipici effetti correlati ai glucocorticoidi, incluse numerose lesioni non-neoplastiche. Non è stata rilevata alcuna relazione dose-risposta statisticamente significativa per nessuno dei tipi di tumore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina e carmellosa sodica
Glicerolo
Sodio citrato diidrato (per l'aggiustamento del pH)
Acido citrico monoidrato (per l'aggiustamento del pH)
Polisorbato 80
Benzalconio cloruro soluzione
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura: 2 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non congelare.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Calimix è contenuto in un flacone bianco di polietilene ad alta densità, provvisto di vaporizzatore in polipropilene a pompa manuale ad erogazione dosata.

Confezione:

1 flacone contenente 18g di sospensione corrispondenti a 140 erogazioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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 Chimico Deca Dr. Capuani S.r.l.
Via Giotto 1
30172 Venezia (VE)
Italia

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

A.I.C. n. 049667013 - "50 Microgrammi/Erogazione Spray Nasale, Sospensione" 1 Flacone In Hdpe Da 140 Erogazioni (18 G) Con Pompa Spray Ed Erogatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO