

ANEXO III
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 31 de los medicamentos que contienen calcitonina. Los textos eran correctos en ese momento.

La EMEA no mantiene subsecuentemente cualquier posible cambio, y puede que no representen los textos actuales.

CALCITONINA DE SALMÓN INYECTABLE

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{ Marca de fantasía del producto <dosis> <forma farmacéutica>}

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Específico de la compañía.

Lista de excipientes en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La calcitonina está indicada para:

- Prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina como en el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes
- Enfermedad de Paget ósea
- Hipercalcemia maligna

4.2 Posología y forma de administración

Para uso en individuos a partir de 18 años, por vía subcutánea, intramuscular o infusión intravenosa.

La calcitonina de salmón puede administrarse antes de acostarse para reducir la incidencia de náuseas o vómitos, que pueden presentarse especialmente al inicio del tratamiento.

Prevención de pérdida aguda de masa ósea:

La dosis recomendada es de 100 UI al día ó 50 UI dos veces al día durante 2 - 4 semanas, administradas por vía subcutánea o intramuscular. La dosis puede reducirse a 50 UI diarias al inicio de la recuperación de la movilidad. El tratamiento deberá mantenerse hasta que los pacientes recuperen completamente la movilidad.

Enfermedad de Paget ósea:

La dosis recomendada es de 100 UI al día administradas por vía subcutánea o intramuscular; sin embargo, con una pauta posológica mínima de 50 UI tres veces por semana se ha conseguido una mejora clínica y bioquímica. Se debe ajustar la dosis a la necesidad individual del paciente. La duración del tratamiento depende de la indicación para la que se establece el tratamiento y la respuesta del paciente. Se puede controlar el efecto de calcitonina midiendo los marcadores adecuados de remodelación ósea, tales como la fosfatasa alcalina del suero o la hidroxiprolina o deoxipiridinolina en orina. La dosis puede reducirse tras la mejoría del estado del paciente.

Hipercalcemia maligna:

La dosis inicial recomendada es de 100 UI cada 6-8 horas mediante inyección subcutánea o intramuscular. Además, la calcitonina de salmón puede administrarse mediante inyección intravenosa tras rehidratación previa.

Si la respuesta no es satisfactoria después de uno o dos días, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 400 UI cada 6-8 horas. En casos graves o urgencias, se puede administrar una infusión

intravenosa con dosis de hasta 10 UI/kg de peso corporal en 500 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% p/v durante un periodo de al menos 6 horas.

Uso en pacientes ancianos, en alteración hepática y renal

La experiencia obtenida con el uso de calcitonina en los pacientes de edad avanzada demuestra que no existe evidencia de una disminución de la tolerancia o de la necesidad de cambiar la pauta posológica. Esto mismo puede aplicarse a pacientes con la función hepática alterada. El aclaramiento metabólico es mucho menor en pacientes con insuficiencia renal terminal que en sujetos sanos. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este hecho (ver sección 5.2.).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

La calcitonina está también contraindicada en pacientes con hipocalcemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a que la calcitonina es un péptido, existe la posibilidad de reacciones alérgicas sistémicas y se han descrito reacciones de tipo alérgico, incluyendo casos aislados de shock anafiláctico, en pacientes sometidos a un tratamiento con calcitonina. Estas reacciones deben diferenciarse del enrojecimiento generalizado o local, que son efectos no alérgicos habituales de calcitonina (ver 4.8.). En pacientes con sensibilidad sospechada a la calcitonina, se deberán realizar pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los niveles de calcio sérico pueden disminuir de forma transitoria a niveles inferiores a los normales tras la administración de calcitonina, especialmente al inicio del tratamiento, en pacientes con tasas anormalmente altas de recambio óseo. Este efecto disminuye a medida que se reduce la actividad osteoclástica. Sin embargo, deberá tenerse cuidado en pacientes que reciben un tratamiento concurrente con glucósidos cardiotónicos o agentes bloqueantes del canal de calcio. Podría ser necesario ajustar las dosis de estos medicamentos puesto que sus efectos pueden verse modificados por cambios en las concentraciones de electrolitos celulares.

La administración de calcitonina en combinación con bisfosfonatos puede provocar un efecto aditivo de disminución de calcio.

4.6 Embarazo y lactancia

No se ha estudiado la calcitonina en mujeres embarazadas. Sólo se debe utilizar calcitonina durante el embarazo si el médico considera que el tratamiento es absolutamente esencial.

No se sabe si la sustancia se excreta en la leche materna. En animales, se ha demostrado que la calcitonina de salmón reduce la lactancia y se excreta en la leche (ver 5.3). Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. (ver 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos acerca de los efectos de la calcitonina inyectable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La calcitonina inyectable puede causar vértigo de forma transitoria (ver 4.8).

Reacciones adversas), los cuales pueden disminuir la capacidad de reacción del paciente.

Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de que pueden aparecer vértigos de forma transitoria, en cuyo caso no deberían conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Estimación de frecuencias:

Muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100, <1/10$); nada frecuentes ($>1/1.000, <1/100$); escasas ($>1/10.000, <1/1.000$); muy escasas ($<1/10.000$), incluyendo informes aislados.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: en un 10% aproximadamente de los pacientes tratados con calcitonina se han observado náuseas con o sin vómitos. El efecto es más evidente al inicio del tratamiento y tiende a disminuir o desaparecer con la administración continua o con una reducción de la dosis. En caso necesario, se puede administrar un antiemético. Las náuseas/vómitos son menos frecuentes cuando se administra la inyección por la noche y después de las comidas.

Nada frecuente: diarrea

Trastornos vasculares

Muy frecuente: enrojecimiento de la piel (facial o parte superior del cuerpo). Estas no son reacciones alérgicas sino que son debidas al efecto farmacológico, y se observan generalmente a los 10-20 minutos de la administración.

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

Nada frecuente: reacciones inflamatorias locales en el punto de inyección subcutánea o intramuscular

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Nada frecuente: rash cutáneo

Trastornos del sistema nervioso

Nada frecuente: sabor metálico en la boca; vértigo

Trastornos renales y urinarios

Nada frecuente: diuresis

Trastornos del metabolismo y nutrición

Escasas: En caso de pacientes con elevada remodelación ósea (enfermedad de Paget y pacientes jóvenes) puede aparecer una disminución transitoria de la calcemia entre las 4 y 6 horas después de la administración, normalmente asintomática.

Investigaciones

Escasas: raramente se desarrollan anticuerpos neutralizadores de la calcitonina. El desarrollo de estos anticuerpos no está por lo general relacionado con la pérdida de eficacia clínica, aunque su presencia en un pequeño porcentaje de pacientes tras una terapia a largo plazo con calcitonina podría dar como resultado una respuesta reducida al producto. La presencia de anticuerpos parece no tener relación con las reacciones alérgicas, que son raras. El descenso de regulación del receptor de calcitonina podría dar como resultado una respuesta clínica reducida en un pequeño porcentaje de pacientes tras una terapia a largo plazo.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy escasas: reacciones de tipo alérgico graves, tales como broncoespasmo, tumefacción de la lengua y garganta, y en casos aislados, anafilaxis.

4.9 Sobredosis

Se sabe que las náuseas, vómitos, rubor y vértigo son reacciones dosis dependientes cuando se administra calcitonina por vía parenteral. Se han administrado dosis únicas de calcitonina de salmón inyectable (de hasta 10.000 UI) sin otros efectos adversos que náusea y vómitos y exacerbación de los efectos farmacológicos.

Si aparecen síntomas de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: hormona antiparatiroidea, código ATC: H05BA01 (calcitonina de salmón).

Se ha demostrado que las propiedades farmacológicas de los péptidos sintéticos y recombinantes son cualitativa y cuantitativamente equivalentes.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La calcitonina es una hormona calciotrópica, que inhibe la resorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos. Mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos, vía sus receptores específicos, la calcitonina de salmón disminuye la resorción ósea. En estudios farmacológicos, la calcitonina ha demostrado poseer actividad analgésica en modelos animales.

La calcitonina reduce notablemente el recambio óseo en condiciones con una tasa aumentada de resorción ósea, tal como enfermedad de Paget y la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina.

Se ha demostrado la ausencia de defecto de mineralización con calcitonina mediante estudios histomorfométricos tanto en hombre como en animales.

Se ha observado disminuciones en la resorción ósea valorados mediante una reducción de hidroxiprolina en orina y desoxipiridinolina, tras el tratamiento con calcitonina en voluntarios sanos y en pacientes con alteraciones relacionadas con el hueso, incluyendo enfermedad de Paget y osteoporosis.

El efecto reductor de calcio de calcitonina es debido a un descenso en el flujo de calcio desde el hueso hacia el líquido extracelular y a una inhibición de la reabsorción tubular renal de calcio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales del principio activo

La calcitonina de salmón se absorbe y elimina rápidamente.

Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen dentro de la primera hora tras la administración.

Los estudios realizados en animales demuestran que la calcitonina se metaboliza primariamente vía proteólisis en el riñón, tras la administración parenteral. Los metabolitos carecen de la actividad biológica específica de calcitonina.

La biodisponibilidad tras inyección subcutánea e intramuscular en humanos es alta y similar para las dos vías de administración (71% y 66%, respectivamente).

La calcitonina tiene vidas medias de absorción y eliminación cortas, de 10-15 minutos y de 50-80 minutos, respectivamente. La calcitonina de salmón se degrada principalmente y casi exclusivamente en los riñones, formando fragmentos de la molécula farmacológicamente inactivos. Por lo tanto, el aclaramiento metabólico es mucho menor en pacientes con insuficiencia renal terminal que en sujetos sanos. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este hecho.

La unión a proteínas plasmáticas es de 30-40%.

Características en pacientes

Existe una relación entre la dosis subcutánea de calcitonina y las concentraciones máximas en plasma. Tras la administración parenteral de 100 UI de calcitonina, la concentración máxima en plasma se encuentra entre 200 y 400 pg/ml. Niveles en sangre más altos pueden estar asociados con un aumento de la incidencia de náuseas y vómitos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Se han realizado en animales de laboratorio estudios convencionales de toxicidad a largo plazo, de reproducción, de mutagenicidad y de carcinogenicidad. La calcitonina de salmón está desprovista de potencial embriotóxico, teratogénico y mutagénico.

Se ha observado un aumento de incidencia de adenomas de pituitaria en ratas recibiendo calcitonina de salmón sintética durante 1 año. Se considera un efecto específico de la especie y sin relevancia clínica.

La calcitonina de salmón no atraviesa la barrera placentaria.

En animales en periodo de lactancia que recibieron calcitonina, se observó una supresión de la producción de leche. La calcitonina se excreta en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Período de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6.6 Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación>

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

{Nombre y dirección}

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

CALCITONINA HUMANA INYECTABLE

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{Marca de fantasía del producto <dosis> <forma farmacéutica>}

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Específico de la compañía.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (específico de la compañía).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La calcitonina está indicada para:

- Prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina como en el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes
- Enfermedad de Paget ósea
- Hipercalcemia maligna

4.2 Posología y forma de administración

Para uso en individuos a partir de 18 años, por vía subcutánea, intramuscular o infusión intravenosa.

La calcitonina humana puede administrarse antes de acostarse para reducir la incidencia de náuseas o vómitos, que pueden presentarse especialmente al inicio del tratamiento.

Prevención de pérdida aguda de masa ósea:

La dosis recomendada es de 0,5 mg al día ó 0,25 mg dos veces al día durante 2-4 semanas, administrado por vía subcutánea o intramuscular. La dosis puede reducirse a 0,25 mg al día al inicio de la recuperación de la movilidad. El tratamiento deberá mantenerse hasta que los pacientes recuperen completamente la movilidad.

Enfermedad de Paget ósea:

La posología debe adaptarse individualmente a los requisitos del paciente. Como norma, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 0,5 mg inyectada por vía subcutánea o intramuscular una vez al día, durante varias semanas. Dependiendo de la respuesta del paciente, esta dosis puede aumentarse posteriormente a 0,5 mg dos veces al día o reducirse para el tratamiento de mantenimiento, por ejemplo a 0,25 mg al día ó a 0,5 mg 2-3 veces a la semana.

Como una ayuda en la evaluación de la eficacia de la calcitonina humana deberá realizarse determinaciones de fosfatasa alcalina en el suero y la excreción de hidroxiprolina urinaria, antes de iniciar el tratamiento, durante los primeros tres meses, y a intervalos (aproximadamente 3-6 meses) si se necesita continuar el tratamiento. Los ajustes en la dosis deberán basarse en la evidencia clínica y radiológica, así como cambios en fosfatasa alcalina del suero y la excreción urinaria de hidroxiprolina.

Deberá continuarse el tratamiento durante 6 meses o más. Si tras la interrupción del tratamiento aparece una nueva exacerbación (señalada por un aumento en los parámetros bioquímicos y recurrencia de síntomas o signos radiológicos), el tratamiento deberá ser reiniciado.

Hipercalcemia maligna:

Para el tratamiento agudo se administran 0,5 mg de calcitonina humana cada 6 horas mediante inyección intravenosa lenta, tras previa rehidratación.

Se debe controlar el calcio sérico cada 6 horas. El tratamiento puede interrumpirse doce horas después que el nivel de calcio sérico haya vuelto a la normalidad.

El efecto terapéutico se obtiene normalmente dentro de las primeras 24 horas de tratamiento. En pacientes con resultados incompletos, el aumento de la dosis no implica una mayor reducción del calcio sérico. Se observa un nuevo aumento en el calcio sérico a los pocos días después de finalizar el tratamiento.

Uso en pacientes ancianos, en alteración hepática y renal

La experiencia obtenida con el uso de calcitonina en los pacientes con edad avanzada demuestra que no existe evidencia de una disminución de la tolerancia o de la necesidad de cambiar la pauta posológica. Esto mismo puede aplicarse a pacientes con la función hepática alterada. El aclaramiento metabólico es mucho menor en pacientes con insuficiencia renal terminal que en sujetos sanos. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este hecho (ver sección 5.2.).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

La calcitonina está también contraindicada en pacientes con hipocalcemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a que la calcitonina es un péptido, existe la posibilidad de reacciones alérgicas sistémicas y se han descrito reacciones de tipo alérgico, incluyendo casos aislados de shock anafiláctico, en pacientes sometidos a un tratamiento con calcitonina. Estas reacciones deben diferenciarse del enrojecimiento generalizado o local, que son efectos no alérgicos habituales de calcitonina (ver 4.8.).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los niveles de calcio sérico pueden disminuir de forma transitoria a niveles inferiores a los normales tras la administración de calcitonina, especialmente al inicio del tratamiento en pacientes con tasas anormalmente altas de recambio óseo. Este efecto disminuye a medida que la actividad osteoclástica se ve reducida. Sin embargo, deberá tenerse cuidado en pacientes que reciben un tratamiento concurrente con glucósidos cardiotónicos o agentes bloqueantes del canal de calcio. Podría ser necesario ajustar las dosis de estos medicamentos puesto que sus efectos pueden verse modificados por cambios en las concentraciones de electrolitos celulares.

La administración de calcitonina en combinación con bisfosfonatos puede provocar un efecto aditivo de disminución de calcio.

4.6 Embarazo y lactancia

No se ha estudiado la calcitonina en mujeres embarazadas. No existe evidencia a partir del trabajo en animales que la calcitonina humana esté exenta de potencial teratogénico o de otros efectos adversos sobre el embrión y/o el feto. Sólo se debe utilizar calcitonina durante el embarazo si el médico considera que el tratamiento es absolutamente esencial.

No se sabe si la sustancia se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento (ver 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos acerca de los efectos de la calcitonina inyectable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La calcitonina inyectable puede causar vértigo de forma transitoria (ver 4.8. Reacciones adversas), los cuales pueden disminuir la capacidad de reacción del paciente.

Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de que pueden aparecer vértigos de forma transitoria, en cuyo caso no deberían conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Estimación de frecuencias:

Muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100, <1/10$); nada frecuentes ($>1/1.000, <1/100$); escasas ($>1/10.000, <1/1.000$); muy escasas ($<1/10.000$), incluyendo informes aislados.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: en un 10% aproximadamente de los pacientes tratados con calcitonina se han observado náuseas con o sin vómitos. El efecto es más evidente al inicio del tratamiento y tiende a disminuir o desaparecer con la administración continua o con una reducción de la dosis. En caso necesario, se puede administrar un antiemético. Las náuseas/vómitos son menos frecuentes cuando se administra la inyección por la noche y después de las comidas.

Nada frecuente: diarrea

Trastornos vasculares

Muy frecuente: enrojecimiento de la piel (facial o parte superior del cuerpo). Estas no son reacciones alérgicas sino que son debidas al efecto farmacológico, y se observan generalmente a los 10-20 minutos de la administración.

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

Nada frecuente: reacciones inflamatorias locales en el punto de inyección subcutánea o intramuscular

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Nada frecuente: rash cutáneo

Trastornos del sistema nervioso

Nada frecuente: sabor metálico en la boca; vértigo

Trastornos renales y urinarios

Nada frecuente: diuresis

Trastornos del metabolismo y nutrición

Escasas: En caso de pacientes con elevada remodelación ósea (enfermedad de Paget y pacientes jóvenes) puede aparecer una disminución transitoria de la calcemia entre las 4 y 6 horas después de la administración, normalmente asintomática.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy escasas: reacciones de tipo alérgico graves, tales como broncoespasmo, tumefacción de la lengua y garganta, y en casos aislados, anafilaxis.

Investigaciones

El riesgo de desarrollar anticuerpos neutralizadores, incluso en el caso de tratamiento a largo plazo, es bajo puesto que la secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la calcitonina humana endógena.

4.9 Sobredosis

Se sabe que las náuseas, vómitos, rubor y vértigo son reacciones dosis dependientes cuando se administra calcitonina por vía parenteral. Sin embargo, no se han descrito casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: hormona antiparatiroidea, código ATC: H05BA03 (calcitonina sintética humana).

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La calcitonina es una hormona calciotrópica, que inhibe la resorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos. Mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos, vía sus receptores específicos, la calcitonina de salmón disminuye la resorción ósea. En estudios farmacológicos, la calcitonina ha demostrado poseer actividad analgésica en modelos animales.

La calcitonina reduce notablemente el recambio óseo en condiciones con una tasa aumentada de resorción ósea, tal como enfermedad de Paget y pérdida aguda de masa ósea debida a una inmovilización repentina.

Se ha demostrado la ausencia de defecto de mineralización con calcitonina mediante estudios histomorfométricos tanto en hombre como en animales.

Se ha observado disminuciones en la resorción ósea valorados mediante una reducción de hidroxiprolina en orina y desoxipiridinolina, tras el tratamiento con calcitonina en voluntarios sanos y en pacientes con alteraciones relacionadas con el hueso, incluyendo enfermedad de Paget y osteoporosis.

El efecto reductor de calcio de calcitonina es debido a un descenso en el flujo de calcio desde el hueso hacia el líquido extracelular y a una inhibición de la reabsorción tubular renal de calcio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras una única dosis intramuscular y subcutánea de calcitonina sintética humana, la absorción sistémica de la calcitonina exógena es rápida; la media de los niveles séricos máximos se alcanza a los 20 minutos después de las dos vías. La media de las concentraciones en suero máximas después de una inyección de una dosis de 0,5 mg son 4 ng/ml tras inyección i.m. y 3-5 ng/ml tras inyección subcutánea. Las dosis intramuscular y subcutánea (0,5 mg) son bioequivalentes en términos de AUCs en suero. Las concentraciones máximas y los valores de AUC de calcitonina exógena en suero aumentan proporcionalmente con dosis subcutáneas de 0,25 mg y 0,50 mg de calcitonina sintética humana. La calcitonina exógena se elimina rápidamente de la circulación, siendo la media de las vidas medias aparentes 1,1 horas tras administración intramuscular y 1,1-1,4 horas tras administración subcutánea.

En condiciones de estado estacionario, se mantuvo un aclaramiento metabólico medio de unos 600 ml/min durante la infusión intravenosa constante de calcitonina humana. Tras una inyección intravenosa única, se observó un valor medio de 720 ml/min. El volumen de distribución aparente es de promedio 11,4 litros, que corresponde a 0,15 l/kg, calculados para un peso corporal de 75 Kg.

Tras una inyección intravenosa única de calcitonina sintética humana I, el 95% de la dosis se excreta en 48 horas por la orina; el 2,4% de la dosis se elimina como calcitonina I inalterado y el resto como productos de degradación yodados.

La calcitonina humana se degrada principalmente y casi exclusivamente en los riñones, formando fragmentos farmacológicamente inactivos de la molécula. Por lo tanto, el aclaramiento metabólico es muy inferior en pacientes con insuficiencia renal terminal que en sujetos sanos. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este hecho.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

La calcitonina humana no es directamente mutagénica en sistemas bacterianos o eucariotas *in vitro* o en ensayos sobre mamíferos *in vivo*. En los ensayos de mutagenicidad en bacterias dió resultados positivos en presencia de un sistema activador metabólico. Estos hallazgos son consecuencia probablemente de la oxidación de aminoácidos liberados por hidrólisis o un reflejo de una alteración del crecimiento bacteriano por productos de hidrólisis y no son considerados una indicación de mutagenicidad de la calcitonina humana.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo con calcitonina humana.

No se han realizado estudios de reproducción animal con calcitonina humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Periodo de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6.6 Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación >

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

{Nombre y dirección}

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ELCATONINA INYECTABLE

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{Marca de fantasía del producto <dosis> <forma farmacéutica>}

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Elcatonina es un análogo de la calcitonina de anguila.

Específico de la compañía.

Lista de excipientes en sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Elcatonina está indicada para:

- Prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina como en el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes
- Enfermedad de Paget ósea
- Hipercalcemia ???? inducida por tumor

4.2 Posología y forma de administración

Para uso en individuos a partir de 18 años, por vía intramuscular o infusión intravenosa (específica del producto).

Elcatonina puede administrarse antes de acostarse para reducir la incidencia de náuseas o vómitos que pueden presentarse, especialmente al inicio del tratamiento.

Prevención de pérdida aguda de masa ósea:

La dosis recomendada es de 40 UI al día durante 2 - 4 semanas, administradas por vía intramuscular.

La dosis puede reducirse a 40 UI en días alternos al inicio de la recuperación de la movilidad. El tratamiento deberá mantenerse hasta que los pacientes recuperen completamente la movilidad.

Enfermedad de Paget ósea:

La dosis recomendada es de 40 UI al día administradas por vía intramuscular; sin embargo, con una pauta posológica mínima de 40 UI tres veces por semana se ha conseguido una mejora clínica y bioquímica. Se debe ajustar la dosis a las necesidades individuales del paciente. Se puede controlar el efecto de calcitonina midiendo los marcadores adecuados de remodelación ósea, tales como la fosfatasa alcalina del suero o la hidroxiprolina o deoxipiridinolina en orina. La duración del tratamiento depende de la indicación para la que se establece el tratamiento y la respuesta del paciente, pero debe mantenerse como mínimo durante 3 meses. La dosis puede reducirse tras la mejoría del estado del paciente.

Hipercalcemia maligna:

La dosis inicial recomendada es de 40 UI cada 6-8 horas mediante inyección intramuscular. Además, elcatonina puede administrarse mediante inyección intravenosa tras rehidratación previa.

Si la respuesta no es satisfactoria después de uno o dos días, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 UI cada 6-8 horas.

Uso en pacientes ancianos, en alteración hepática y renal

La experiencia obtenida con el uso de calcitonina en los pacientes de edad avanzada demuestra que no existe evidencia de una disminución de la tolerancia o de la necesidad de cambiar la pauta posológica. Esto mismo puede aplicarse a pacientes con la función hepática alterada. El aclaramiento metabólico es mucho menor en pacientes con insuficiencia renal terminal que en sujetos sanos. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este hecho (ver sección 5.2.).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

La calcitonina está también contraindicada en pacientes con hipocalcemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a que la calcitonina es un péptido, existe la posibilidad de reacciones alérgicas sistémicas y se han descrito reacciones de tipo alérgico, incluyendo casos aislados de shock anafiláctico, en pacientes sometidos a un tratamiento con calcitonina. Estas reacciones deben diferenciarse del enrojecimiento generalizado o local, que son efectos no alérgicos habituales de calcitonina (ver sección 4.8.). En los pacientes en los que se sospeche que existe sensibilidad a elcatonina, se deberán realizar pruebas cutáneas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los niveles de calcio sérico pueden disminuir de forma transitoria a niveles inferiores a los normales tras la administración de elcatonina, especialmente al inicio del tratamiento en pacientes con tasas anormalmente altas de recambio óseo. Este efecto disminuye a medida que se reduce la actividad osteoclástica. Sin embargo, se deberá tener cuidado en pacientes que reciban un tratamiento concurrente con glucósidos cardiotónicos o agentes bloqueantes de los canales de calcio. Podría ser necesario ajustar las dosis de estos medicamentos puesto que sus efectos pueden verse modificados por cambios en las concentraciones de electrolitos celulares.

La administración de calcitonina en combinación con bisfosfonatos puede provocar un efecto aditivo de disminución de calcio.

4.6 Embarazo y lactancia

No se ha estudiado elcatonina en mujeres embarazadas. Sólo se debe utilizar elcatonina durante el embarazo si el médico considera que el tratamiento es absolutamente imprescindible.

No se sabe si la sustancia se excreta en humanos en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. (ver sección 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos acerca de los efectos de elcatonina inyectable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Elcatonina inyectable puede causar vértigos de forma transitoria (ver sección 4.8. Reacciones adversas), los cuales pueden disminuir la capacidad de reacción del paciente.

Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de que pueden aparecer vértigos de forma transitoria, en cuyo caso no deberían conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento con elcatonina son similares a las citadas tras la administración de la calcitonina de salmón.

Estimación de frecuencias:

Muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100, <1/10$); nada frecuentes ($>1/1.000, <1/100$); escasas ($>1/10.000, <1/1.000$); muy escasas ($<1/10.000$), incluyendo informes aislados.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: en un 10% aproximadamente de los pacientes tratados con calcitonina se han observado náuseas con o sin vómitos. El efecto es más evidente al inicio del tratamiento y tiende a disminuir o desaparecer con la administración continua o con una reducción de la dosis. En caso necesario, se puede administrar un antiemético. Las náuseas/vómitos son menos frecuentes cuando se administra la inyección por la noche y después de las comidas.

Nada frecuente: diarrea.

Trastornos vasculares

Muy frecuente: enrojecimiento de la piel (facial o parte superior del cuerpo). Estas no son reacciones alérgicas sino que son debidas al efecto farmacológico, y se observan generalmente a los 10-20 minutos después de la administración.

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

Nada frecuente: reacciones inflamatorias locales en el punto de inyección intravenosa o intramuscular.

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Nada frecuente: rash cutáneo.

Trastornos del sistema nervioso

Nada frecuente: sabor metálico en la boca; vértigo.

Trastornos renales y urinarios

Nada frecuente: diuresis.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Escasas: En caso de pacientes con elevada remodelación ósea (enfermedad de Paget y pacientes jóvenes) puede aparecer una disminución transitoria de la calcemia entre las 4 y 6 horas después de la administración, normalmente asintomática.

Investigaciones

Escasas: raramente se desarrollan anticuerpos neutralizadores de la calcitonina. El desarrollo de estos anticuerpos no está, por lo general, relacionado con la pérdida de eficacia clínica, aunque su presencia en un pequeño porcentaje de pacientes tras una terapia a largo plazo con calcitonina podría dar como resultado una disminución en la respuesta del producto. La presencia de anticuerpos parece no tener relación con las reacciones alérgicas, que son raras. El descenso de regulación del receptor de calcitonina podría dar como resultado una respuesta clínica reducida en un pequeño porcentaje de pacientes tras una terapia a largo plazo.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy escasas: reacciones de tipo alérgico graves, tales como broncoespasmo, tumefacción de la lengua y garganta, y en casos aislados, anafilaxis.

4.9 Sobredosis

Se sabe que las náuseas, vómitos, rubor y vértigo son reacciones dosis dependientes cuando se administra calcitonina por vía parenteral. Si aparecen síntomas de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: hormona antiparatiroidea, código ATC: H05B A04 (elcatonina).

Se ha demostrado que las propiedades farmacológicas de los péptidos sintéticos y recombinantes son cualitativa y cuantitativamente equivalentes.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La calcitonina es una hormona calciotrópica, que inhibe la resorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos. Mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos, vía sus receptores específicos, calcitonina disminuye la resorción ósea. En estudios farmacológicos, la calcitonina ha demostrado poseer actividad analgésica en modelos animales.

La calcitonina reduce notablemente el recambio óseo en condiciones con una tasa aumentada de resorción ósea, tal como enfermedad de Paget y la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina.

Se ha demostrado la ausencia de defecto de mineralización con calcitonina mediante estudios histomorfométricos tanto en hombre como en animales.

Se ha observado disminuciones en la resorción ósea valorados mediante una reducción de hidroxiprolina y desoxipiridinolina en orina, tras el tratamiento con calcitonina en voluntarios sanos y en pacientes con alteraciones relacionadas con el hueso, incluyendo enfermedad de Paget y osteoporosis.

El efecto reductor de calcio de calcitonina es debido a un descenso en el flujo de calcio desde el hueso hacia el líquido extracelular y a una inhibición de la reabsorción tubular renal de calcio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales del principio activo

Elcatonina se absorbe y elimina rápidamente.

Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen dentro de la primera hora tras la administración. Los estudios realizados en animales demuestran que elcatonina administrada por la vía parenteral se metaboliza primariamente vía proteólisis en el riñón. Los metabolitos carecen de la actividad biológica específica de elcatonina.

La biodisponibilidad tras inyección intramuscular en humanos es alta y similar a otras calcitoninas. Tanto la vida media de absorción como de eliminación de la elcatonina son cortas, aproximadamente de 4 horas. Toda la elcatonina y sus metabolitos se eliminan por vía renal (73%) y biliar (7%).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Se han realizado en animales de laboratorio estudios convencionales de toxicidad a largo plazo, de reproducción y de mutagenicidad. Elcatonina carece de potencial embriotóxico, teratogénico y mutagénico.

Elcatonina no atraviesa la barrera placentaria.

En animales en periodo de lactancia que recibieron calcitonina, se observó una supresión de la producción de leche. La calcitonina se excreta en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Período de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6.6 Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación>

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

{Nombre y dirección}

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

CALCITONINA DE SALMÓN INTRANASAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{Marca de fantasía del producto <dosis> <forma farmacéutica>}

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Específico de la compañía.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para aerosol nasal

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. No se ha demostrado una reducción en fracturas de cadera.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de calcitonina intranasal para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida es de 200 UI una vez al día. Se recomienda que el uso de calcitonina intranasal esté acompañado de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. El tratamiento debe ser administrado de forma prolongada. (ver 5.1., Propiedades farmacodinámicas).

Uso en pacientes ancianos, en alteración hepática y en insuficiencia renal

La amplia experiencia obtenida con el uso de calcitonina intranasal en los pacientes con edad avanzada demuestra que no existe evidencia de una disminución de la tolerancia o de la necesidad de cambiar la pauta posológica. Esto mismo puede aplicarse a pacientes con la función renal o hepática alterada.

Uso en niños

Dado que la calcitonina intranasal está indicada para mujeres postmenopáusicas, no es adecuado su uso en niños.

Nota

Las instrucciones de uso completas para el paciente se hallan en el prospecto de paciente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la calcitonina (ver 4.8. Reacciones adversas) o a cualquiera de los excipientes del preparado (ver 6.1. Lista de excipientes).

La calcitonina también está contraindicada en pacientes con hipocalcemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento deberá realizarse una exploración nasal y en caso de síntomas nasales no debe iniciarse el tratamiento. Si aparece ulceración grave de la mucosa nasal (p.ej. con afectación por debajo de la mucosa o asociación con sangrado importante), debe interrumpirse el tratamiento con calcitonina intranasal. En caso de ulceración moderada, deberá interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta alcanzar la curación.

Debido a que la calcitonina es un péptido, existe la posibilidad de reacciones alérgicas sistémicas y se han descrito reacciones de tipo alérgico, incluyendo casos aislados de shock anafiláctico, en pacientes sometidos a un tratamiento con calcitonina intranasal. En pacientes con sensibilidad sospechada a la calcitonina, se debe considerar la realización de pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento.

El excipiente cloruro de benzalconio es irritante y puede provocar irritación de la mucosa nasal

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones de calcitonina de salmón intranasal con otros medicamentos.

4.6 Embarazo y lactancia

Dado que la calcitonina intranasal está indicada para mujeres postmenopáusicas, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Por lo tanto, no debe administrarse calcitonina intranasal a estas pacientes. Sin embargo, estudios en animales no han demostrado potencial embriotóxico y teratogénico. Parece ser que la calcitonina de salmón no atraviesa la barrera placentaria en animales.

No se sabe si la calcitonina de salmón se excreta en la leche materna.

En animales, se ha demostrado que la calcitonina de salmón reduce la lactancia y se excreta en la leche.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos acerca de los efectos de la calcitonina intranasal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La calcitonina intranasal puede causar vértigo de forma transitoria (ver 4.8. Reacciones adversas) lo cual puede disminuir la capacidad de reacción del paciente.

Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de que pueden aparecer vértigos de forma transitoria, en cuyo caso no deberían conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Estimación de frecuencias:

Muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100, <1/10$); nada frecuentes ($>1/1.000, <1/100$); escasas ($>1/10.000, <1/1.000$); muy escasas ($<1/10.000$), incluyendo informes aislados.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: náuseas, diarrea, dolor abdominal

Nada frecuente: vómitos

Trastornos vasculares

Frecuente: rubor

Nada frecuente: hipertensión

Trastornos respiratorios

Muy frecuente: rinitis (incluyendo sequedad nasal, edema nasal, congestión nasal, estornudos, rinitis alérgica), síntomas nasales inespecíficos (p.ej. irritación del conducto nasal, rash papular, parosmia, eritema, abrasión).

Frecuente: rinitis ulcerativa, sinusitis, epistaxis, faringitis.

Nada frecuente: tos

Estos efectos son generalmente moderados (en aprox. 80% de los informes) y requieren la interrupción del tratamiento en menos del 5% de los casos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: vértigos, cefalea, disgeusia.

Trastornos de los sentidos

Nada frecuente: alteración de la visión

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Nada frecuente: edema (edema facial, edema periférico y anasarca)

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuente: dolor musculoesquelético

Nada frecuente: artralgia

Trastornos del sistema inmunitario

Nada frecuente: reacciones de hipersensibilidad tales como reacciones cutáneas generalizadas, rubor, edema (edema facial, edema periférico y anasarca), hipertensión, artralgia y prurito.

Muy escasas: reacciones alérgicas y reacciones de tipo anafilactoide tales como taquicardia, hipotensión, colapso circulatorio y shock anafiláctico.

Investigaciones

Escasas: desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la calcitonina. El desarrollo de estos anticuerpos no está por lo general relacionado con la pérdida de eficacia clínica, aunque su presencia en un pequeño porcentaje de pacientes tras una terapia a largo plazo con dosis altas de calcitonina podría dar como resultado una respuesta reducida al producto. La presencia de anticuerpos parece no tener relación con las reacciones alérgicas, que son raras. El descenso de regulación del receptor de calcitonina podría dar como resultado una respuesta clínica reducida en un pequeño porcentaje de pacientes tras una terapia a largo plazo con dosis altas.

Trastornos generales

Frecuente: fatiga

Nada frecuente: enfermedad que se asemeja al síndrome gripeal

4.9 Sobredosis

Se sabe que las náuseas, vómitos, rubor y vértigo son reacciones dosis dependientes cuando se administra calcitonina por vía parenteral. Se han administrado por vía parenteral dosis únicas de calcitonina de salmón (de hasta 10.000 UI) sin otros efectos adversos que náusea y vómitos y exacerbación de los efectos farmacológicos. Por lo tanto, también puede esperarse que ocurran estas reacciones en asociación con una sobredosis de calcitonina intranasal. Sin embargo, la calcitonina intranasal se ha administrado hasta 1.600 UI como dosis única y hasta 800 UI/día durante tres días sin causar ninguna reacción adversa grave. Si aparecen síntomas de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: hormona antiparatiroidea, código ATC: H05BA01 (calcitonina de salmón).

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La calcitonina es una hormona calciotrópica, que inhibe la resorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos. Mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos, vía sus receptores específicos, la calcitonina de salmón disminuye la resorción ósea.

La calcitonina reduce considerablemente el recambio óseo en situaciones en las que se produce una tasa elevada de resorción ósea, como en la osteoporosis.

Se ha demostrado la ausencia de defecto de mineralización con calcitonina mediante estudios histomorfométricos tanto en hombre como en animales.

En estudios farmacológicos, la calcitonina ha demostrado poseer actividad analgésica en modelos animales.

La calcitonina intranasal produce una respuesta biológica clínicamente relevante en humanos, como se demuestra por un incremento de la excreción urinaria de calcio, fósforo y sodio (reduciendo su reabsorción tubular) y por un descenso en la excreción urinaria de hidroxiprolina. La administración a largo plazo de calcitonina intranasal suprime significativamente los marcadores bioquímicos de recambio óseo, tales como los C-telopéptidos séricos (sCTX) e isoenzimas esqueléticas de la fosfatasa alcalina.

La calcitonina intranasal produjo un aumento estadísticamente significativo 1-2% de Densidad Mineral Ósea (DMO) en la espina lumbar, el cual es evidente desde el primer año manteniéndose hasta 5 años. Se mantiene la DMO de la cadera.

En un ensayo de 5 años con mujeres postmenopáusicas (estudio PROOF), la administración de 200 UI de calcitonina de salmón intranasal provocó una reducción del 33% en el riesgo relativo de desarrollar fracturas vertebrales. El riesgo relativo de desarrollar fracturas vertebrales, comparado con placebo (sólo tratamiento con vitamina D y calcio) en todos los pacientes tratados con dosis diarias de 200 UI fue 0,67 (IC 95%: 0,47-0,97). El riesgo absoluto de desarrollar fracturas vertebrales durante 5 años se redujo de un 25,9% en el grupo placebo a un 17,8% en el grupo de 200 UI. No se ha demostrado una reducción de fracturas de cadera.

La dosis recomendada de calcitonina de salmón para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica establecida es de 200 UI una vez al día. Dosis más altas no fueron más efectivas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de la calcitonina de salmón administrada vía intranasal son difíciles de cuantificar debido a la sensibilidad inadecuada y a la especificidad incierta de los inmunoensayos disponibles, utilizados en los estudios realizados hasta la fecha. La biodisponibilidad de la dosis de 200 UI con respecto a la administración parenteral es del 2 al 15%. La calcitonina intranasal se absorbe rápidamente por la mucosa nasal y las concentraciones plasmáticas máximas aparecen dentro de la primera hora tras la administración. La vida media de eliminación es aproximadamente de 16 a 43 minutos y no se ha observado evidencia de acumulación con dosis múltiples. Dosis superiores a la recomendada conducen a niveles sanguíneos más elevados (tal y como se observa por un incremento en el AUC), sin embargo, la biodisponibilidad relativa no se incrementa. Como ocurre con otras hormonas polipeptídicas, la monitorización de los niveles plasmáticos de la calcitonina de salmón tiene muy poco valor ya que no es directamente predictiva de la respuesta terapéutica. Por consiguiente, la actividad de calcitonina debería evaluarse utilizando parámetros clínicos de eficacia.

La unión a proteínas plasmáticas es de 30%-40%

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado en animales de laboratorio estudios convencionales de toxicidad a largo plazo, de reproducción, de mutagenicidad y de carcinogenicidad. Además, se investigó la tolerancia nasal en perros y monos.

La calcitonina de salmón está desprovista de potencial embriotóxico, teratogénico y mutagénico. La administración intranasal diaria de dosis altas de una formulación de calcitonina conteniendo 0,01 % de cloruro de benzalconio durante 26 semanas fue bien tolerada por monos.

Se ha observado un aumento de incidencia de adenomas de pituitaria en ratas recibiendo calcitonina de salmón sintética durante 1 año. Se considera un efecto específico de la especie y sin relevancia clínica.

La calcitonina de salmón no atraviesa la barrera placentaria.

En animales en periodo de lactancia que recibieron calcitonina, se observó una supresión de la producción de leche. La calcitonina se excreta en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Periodo de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ELCATONINA INTRANASAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{Marca de fantasía del producto <dosis> <forma farmacéutica>}

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Elcatonina es un análogo de la calcitonina de anguila.

Específico de la compañía.

Lista de excipientes, en sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para aerosol nasal

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. No se ha demostrado una reducción en fracturas de cadera.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de calcitonina intranasal para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida es de 80 UI una vez al día. Se recomienda que el uso de calcitonina intranasal esté acompañado de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. El tratamiento debe ser administrado de forma prolongada. (ver sección 5.1., Propiedades farmacodinámicas).

Uso en pacientes ancianos, en alteración hepática y en insuficiencia renal

La experiencia obtenida con el uso de calcitonina intranasal en los pacientes de edad avanzada demuestra que no existe evidencia de una disminución de la tolerancia o de la necesidad de cambiar la pauta posológica. Esto mismo puede aplicarse a pacientes con la función renal o hepática alterada.

Uso en niños

Dado que la calcitonina intranasal está indicada para mujeres postmenopáusicas, no es adecuado su uso en niños.

Nota

Las instrucciones de uso completas para el paciente se hallan en el prospecto del paciente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la calcitonina (ver sección 4.8. Reacciones adversas) o a cualquiera de los excipientes del preparado (ver sección 6.1. Lista de excipientes).

La calcitonina también está contraindicada en pacientes con hipocalcemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento deberá realizarse una exploración nasal y en caso de síntomas nasales no debe iniciarse el tratamiento. Si aparece ulceración grave de la mucosa nasal (p.ej. con afectación por debajo de la mucosa o asociación con sangrado importante), debe interrumpirse el tratamiento con calcitonina intranasal. En caso de ulceración moderada, deberá interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta alcanzar la curación.

Debido a que la calcitonina es un péptido, existe la posibilidad de reacciones alérgicas sistémicas y se han descrito reacciones de tipo alérgico, incluyendo casos aislados de shock anafiláctico, en pacientes sometidos a un tratamiento con calcitonina intranasal. En pacientes en los que se sospecha que existe sensibilidad a la calcitonina, se debe considerar la realización de pruebas cutáneas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones de elcatonina intranasal con otros medicamentos.

4.6 Embarazo y lactancia

Dado que la calcitonina intranasal está indicada para mujeres postmenopáusicas, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Por lo tanto, no debe administrarse calcitonina intranasal a estas pacientes. Sin embargo, estudios en animales no han demostrado potencial embriotóxico y teratogénico. Parece ser que elcatonina no atraviesa la barrera placentaria en animales.

No se sabe si elcatonina se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos acerca de los efectos de la calcitonina intranasal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La calcitonina intranasal puede causar vértigo de forma transitoria (ver sección 4.8. Reacciones adversas) lo cual puede disminuir la capacidad de reacción del paciente. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de que pueden aparecer vértigos de forma transitoria, en cuyo caso no deberían conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento con elcatonina son similares a las citadas tras la administración de la calcitonina de salmón.

Estimación de frecuencias:

Muy frecuentes ($>1/10$); *frecuentes* ($>1/100, <1/10$); *nada frecuentes* ($>1/1.000, <1/100$); *escasas* ($>1/10.000, <1/1.000$); *muy escasas* ($<1/10.000$), incluyendo informes aislados.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: náuseas, diarrea, dolor abdominal.

Nada frecuente: vómitos.

Trastornos vasculares

Frecuente: rubor.

Nada frecuente: hipertensión.

Trastornos respiratorios

Muy frecuente: rinitis (incluyendo sequedad nasal, edema nasal, congestión nasal, estornudos, rinitis alérgica), síntomas nasales inespecíficos (p.ej. irritación del conducto nasal, rash papular, parosmia, eritema, abrasión).

Frecuente: rinitis ulcerativa, sinusitis, epistaxis, faringitis.

Nada frecuente: tos.

Estos efectos son generalmente moderados (en aprox. 80% de los informes) y requieren la interrupción del tratamiento en menos del 5% de los casos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: vértigos, cefalea, disgeusia.

Trastornos de los sentidos

Nada frecuente: alteración de la visión.

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Nada frecuente: edema (edema facial, edema periférico y anasarca).

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuente: dolor musculoesquelético.

Nada frecuente: artralgia.

Trastornos del sistema inmunitario

Nada frecuente: reacciones de hipersensibilidad tales como reacciones cutáneas generalizadas, rubor, edema (edema facial, edema periférico y anasarca), hipertensión, artralgia y prurito.

Muy escasas: reacciones alérgicas y reacciones de tipo anafilactoide tales como taquicardia, hipotensión, colapso circulatorio y shock anafiláctico.

Investigaciones

Escasas: desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la calcitonina. El desarrollo de estos anticuerpos no está, por lo general, relacionado con la pérdida de eficacia clínica, aunque su presencia en un pequeño porcentaje de pacientes tras una terapia a largo plazo con dosis altas de calcitonina podría dar como resultado una disminución en la respuesta al producto. La presencia de anticuerpos parece no tener relación con las reacciones alérgicas, que son raras. El descenso de regulación del receptor de calcitonina podría dar como resultado una respuesta clínica reducida en un pequeño porcentaje de pacientes tras una terapia a largo plazo con dosis altas.

Trastornos generales

Frecuente: fatiga.

Nada frecuente: enfermedad que se asemeja al síndrome gripal.

4.9 Sobredosis

Se sabe que las náuseas, vómitos, rubor y vértigo son reacciones dosis dependientes cuando se administra calcitonina por vía parenteral. Sin embargo, no se han citado casos de sobredosis. Si aparecen síntomas de sobredosificación, el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: hormona antiparatiroidea, código ATC: H05B A04 (elcatonina).

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La calcitonina es una hormona calciotrópica, que inhibe la resorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos. Mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos, vía sus receptores específicos, elcatonina disminuye la resorción ósea.

La calcitonina reduce considerablemente el recambio óseo en situaciones en las que se produce una tasa elevada de resorción ósea, como ocurre en la osteoporosis.

Se ha demostrado la ausencia de defecto de mineralización con calcitonina mediante estudios histomorfométricos tanto en hombre como en animales.

En estudios farmacológicos, la calcitonina ha demostrado poseer actividad analgésica en modelos animales.

La calcitonina intranasal produce una respuesta biológica clínicamente relevante en humanos, como se demuestra por un incremento de la excreción urinaria de calcio, fósforo y sodio (reduciendo su reabsorción tubular) y por un descenso en la excreción urinaria de hidroxiprolina. La administración a

largo plazo de calcitonina intranasal suprime significativamente los marcadores bioquímicos de recambio óseo, tales como los C-telopéptidos séricos (sCTX) e isoenzimas esqueléticas de la fosfatasa alcalina.

La calcitonina intranasal produjo un aumento estadísticamente significativo del 1-2% de la Densidad Mineral Ósea (DMO) en la espina lumbar, el cual es evidente desde el primer año, manteniéndose hasta 5 años. Se mantiene la DMO de la cadera.

En un ensayo de 5 años con mujeres postmenopáusicas (estudio PROOF), la administración de 200 UI de calcitonina de salmón intranasal provocó una reducción del 33% en el riesgo relativo de desarrollar fracturas vertebrales. El riesgo relativo de desarrollar fracturas vertebrales, comparado con placebo (sólo tratamiento con vitamina D y calcio) en todas las pacientes tratadas con dosis diarias de 200 UI fue 0,67 (IC 95%: 0,47-0,97). El riesgo absoluto de desarrollar fracturas vertebrales durante 5 años se redujo de un 25,9% en el grupo placebo a un 17,8% en el grupo de 200 UI. No se ha demostrado una reducción de fracturas de cadera.

La dosis recomendada de elcatonina para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica establecida es de 80 UI una vez al día. Dosis más altas no fueron más efectivas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de elcatonina administrada vía intranasal son difíciles de cuantificar debido a la sensibilidad inadecuada y a la especificidad incierta de los inmunoensayos disponibles, utilizados en los estudios realizados hasta la fecha. La biodisponibilidad de la dosis de 40 UI con respecto a la administración parenteral está entre el 45 y 53%. La calcitonina intranasal se absorbe rápidamente por la mucosa nasal y las concentraciones plasmáticas máximas aparecen dentro de la primera hora tras la administración. Dosis superiores a la recomendada conducen a niveles sanguíneos más elevados (tal y como se observa por un incremento en el AUC), sin embargo, la biodisponibilidad relativa no se incrementa. Como ocurre con otras hormonas polipeptídicas, la monitorización de los niveles plasmáticos de elcatonina tiene muy poco valor ya que no son directamente predictivos de la respuesta terapéutica. Por consiguiente, la actividad de calcitonina debería evaluarse utilizando parámetros clínicos de eficacia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado en animales de laboratorio estudios convencionales de toxicidad a largo plazo, de reproducción y de mutagenicidad. Además, se investigó la tolerancia nasal en perros y ratas.

Elcatonina carece de potencial embriotóxico, teratogénico y mutagénico. La administración intranasal diaria de dosis altas de una formulación de elcatonina contenido 2% de glicirrinato amónico durante 12 semanas fue bien tolerada por ratas y perros.

Elcatonina no atraviesa la barrera placentaria.

En animales en periodo de lactancia que recibieron calcitonina, se observó una supresión de la producción de leche. La calcitonina se excreta en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Periodo de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO