

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Miacalcic 200 UI solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 pulverización contiene 200 UI de calcitonina de salmón sintética, donde una UI corresponde a 0,167 microgramos del principio activo.

Excipiente(s) efecto conocido: Cada pulverización contiene 0,01 mg de cloruro de benzalconio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal

Miacalcic 200 UI solución para pulverización nasal es una forma farmacéutica líquida de aplicación local que utiliza un dispositivo pulverizador. El líquido es una solución transparente e incolora.

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 sección 5.1.).

Se recomienda ir alternando las aplicaciones de Miacalcic solución para pulverización nasal en las dos fosas nasales.

Uso en pacientes de edad avanzada, 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

No existe evidencia suficiente que avale el uso de calcitonina de salmón en afecciones asociadas a osteoporosis pediátrica. Por consiguiente, no se recomienda el uso de calcitonina de salmón en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Nota

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la calcitonina (ver sección 4.8) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. 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.

Este medicamento contiene cloruro de benzalconio puede producir inflamación de la mucosa nasal, especialmente con tratamientos de larga duración. Si se sospecha tal reacción (congestión nasal persistente), siempre que sea posible, se debería utilizar un medicamento de uso nasal que no contenga este excipiente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de calcitonina y litio puede llevar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de litio. Es necesario ajustar la dosis de litio.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que la calcitonina intranasal está indicada para mujeres postmenopáusicas, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no debe administrarse calcitonina intranasal a estas pacientes. Sin embargo, estudios en animales no han demostrado potencial embriotóxico y teratogénico (ver 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia

Dado que la calcitonina intranasal está indicada para mujeres postmenopáusicas, no se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. 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 estudios acerca de los efectos de la Miacalcic sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Miacalcic puede causar fatiga, vértigo y alteración de la visión (ver sección 4.8.) los cuales puede disminuir la capacidad de reacción del paciente.

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

4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos observados más frecuentemente son reacciones locales tales como rinitis y molestia nasal. En general son leves y en pocas ocasiones requieren discontinuar el tratamiento.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Exploraciones complementarias

Raras: Desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la calcitonina.¹

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Vértigos, cefalea, disgeusia.

No conocida: temblor

Trastornos oculares

Poco frecuente: Trastorno de la visión

Trastornos respiratorios,, torácicos y mediastínicos²

Muy frecuente: Rinitis (incluyendo sequedad nasal, edema nasal, congestión nasal, estornudos, rinitis alérgica), molestia nasal (p.ej. irritación nasal, alteración del olfato, rash papular, parosmia, eritema de la mucosa nasal, excoiación de la mucosa).

Frecuente: Rinitis ulcerativa, sinusitis, epistaxis, faringitis.

Poco frecuente: Tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, diarrea, dolor abdominal

Poco frecuente: Vómitos

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Poco frecuente: Prurito

Raro: Erupción generalizada

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuente: Dolor musculoesquelético incluido artralgia

Trastornos vasculares

Frecuente: Rubor

Poco frecuente: hipertensión

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

Frecuente: Fatiga

Poco frecuente: Enfermedad que se asemeja al síndrome gripal, edema (facial, de las extremidades y generalizado)

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad.

Muy raras: Reacciones alérgicas y reacciones anafilactoides tales como taquicardia, hipotensión, colapso circulatorio y shock anafiláctico.

¹ Desarrollo de anticuerpos neutralizantes 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 tener como consecuencia una reducción de la respuesta al medicamento. La presencia de anticuerpos parece no tener relación con las

reacciones alérgicas, que son raras. La regulación por disminución de los receptores de calcitonina podría resultar en una reducción de la respuesta clínica en un pequeño porcentaje de pacientes tras una terapia a largo plazo con dosis altas.

² Los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos son generalmente moderados (en aprox. 80% de los informes) y requieren la interrupción del tratamiento en menos del 5% de los casos.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del www.notificaRAM.es.

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 una 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

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Homeostasis del calcio. Agentes antiparatiroideos. Preparaciones con calcitonina, código ATC: H05BA01 Calcitonina de salmón sintética.

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 postmenopáusicas establecida es de 200 UI una vez al día. Dosis más altas no fueron más efectivas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 (con una media de unos 10 minutos). La vida media de eliminación es aproximadamente de 20 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. 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.

Datos preclínicos bibliográficos muestran que el excipiente cloruro de benzalconio produce un efecto adverso dependiente de la concentración y del tiempo sobre los cilios nasales, incluyendo inmovilidad irreversible, tanto *in vitro* como *in vivo* utilizando a las ratas como modelo animal. El cloruro de benzalconio induce cambios histopatológicos en la mucosa nasal de las ratas a una concentración de 0,021% y superiores, que es más del doble de la concentración que aparece en Miacalcic 200 UI solución para pulverización nasal (con 0,01% de cloruro de benzalconio).

Sin embargo, la administración intranasal diaria de placebo con 0,01% de cloruro de benzalconio o de altas dosis de formulaciones de calcitonina con 0,01% de cloruro de benzalconio durante 26 semanas fue bien tolerada en monos.

No se observaron cambios en el tracto respiratorio por el tratamiento. Los perros que recibieron calcitonina con 0,01% de cloruro de benzalconio no revelaron ningún hallazgo anormal relevante ni en la cavidad nasal ni en el tracto respiratorio superior. Miacalcic 200 UI solución para pulverización nasal conteniendo 0,01% de cloruro de benzalconio no modificó la ciliaridad nasal ni la frecuencia cardíaca en cobayas y pacientes con Paget de más de 4 semanas y 6 meses respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir, 3 años.

Después de abrir: debe utilizarse en el plazo de 4 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Una vez abierto el envase, conservar a temperatura ambiente. No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener todo el tiempo el frasco en posición vertical para reducir el riesgo de entrada de burbujas de aire en el dispositivo.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El dispositivo se compone de un frasco de vidrio transparente e incoloro (vidrio tipo I) y un mecanismo pulverizador que contiene un mecanismo contador de dosis automático e integrado y un tope mecánico incorporado. Miacalcic 200 UI solución para pulverización nasal se presenta en envases conteniendo uno o dos frascos con 2 ml de solución para pulverización, que contienen al menos 14 pulverizaciones de 200 UI. Puede que no estén comercializados todos los formatos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La bomba debe cebarse antes de la primera utilización: tirar hacia arriba el capuchón protector y mantener el frasco en posición vertical y pulsar la parte superior hasta que se oiga el click. Repetir dos veces esta operación. Después de la primera vez la ventana del contador de dosis muestra rayas blancas y rojas, después de la segunda vez blanca, y después de la tercera vez verde. Ahora está preparado para su uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

NOVARTIS FARMACÉUTICA S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.699

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

Fecha de la primera autorización: 5.11.1997 / Fecha de la última renovación: 07.05.2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2012