

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Calcitonina Hubber 200 UI solución para pulverización nasal

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pulverización contiene 200 UI de calcitonina de salmón sintética

Excipientes: 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.

Calcitonina Hubber es una solución transparente, incolora, envasada en un vial de vidrio incoloro, provisto de un dispositivo pulverizador para su aplicación local vía nasal.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la 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

##### Posología

La dosis recomendada de calcitonina intranasal para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida es de 200 UI (1 pulsación) 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).

##### 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.

##### Población pediátrica

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

#### Forma de administración

- 1) Extraer el envase pulverizador del soporte y retirar el capuchón protector.
- 2) Purgar la bomba dosificadora mediante pulsación (1-2 veces).
- 3) Inclinar la cabeza ligeramente hacia delante e insertar el envase pulverizador en uno de los orificios nasales. Asegúrese de que está en línea recta con el conducto nasal para permitir que el contenido fluya más fácilmente. Al introducir el envase pulverizador en la fosa nasal, se deben apoyar los dedos índice y medio sobre las aletas del actuador/pulsador, colocar el pulgar debajo de la base del vial y apretar con fuerza, efectuando un movimiento rápido.

- 4) Tras la aplicación de una dosis, inspirar vigorosamente varias veces para evitar que la solución fluya fuera de la nariz. No sonar la nariz inmediatamente después de aplicar una dosis.
- 5) Siempre volver a colocar el capuchón para evitar que se bloquee el envase pulverizador.
- 6) En el vial queda algo de líquido (sobrellenado técnico) después de administrar las 14 pulverizaciones, pero este volumen debe desecharse.
- 7) No desmontar la bomba. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico. Para garantizar el contenido, conservar o transportar el envase en posición vertical. No agitar y evitar las temperaturas extremas.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la calcitonina (ver sección 4.8) o cualquiera de los excipientes del preparado (ver 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**

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

### **4.6 Fertilidad, 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**

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

##### **Trastornos del sistema inmunitario**

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

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

##### **Trastornos del sistema nervioso**

*Frecuente:* vértigos, cefalea, disgeusia.

##### **Trastornos oculares**

*Poco frecuente:* alteración de la visión

##### **Trastornos vasculares**

*Frecuente:* rubor

*Poco frecuente:* hipertensión

##### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Muy frecuentes:* 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).

*Frecuentes:* rinitis ulcerativa, sinusitis, epistaxis, faringitis.

*Poco 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 gastrointestinales**

*Frecuente:* náuseas, diarrea, dolor abdominal

*Poco frecuente:* vómitos

##### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Poco frecuente:* edema (edema facial, edema periférico y anasarca)

##### **Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo**

*Frecuente:* dolor musculoesquelético

*Poco frecuente:* artralgia

##### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración**

*Frecuente:* fatiga

*Poco frecuente:* enfermedad que se asemeja al síndrome gripal

##### **Exploraciones complementarias**

*Raras:* desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la calcitonina. El desarrollo de estos anticuerpos no está por lo general relacionado con la pérdida de eficiencia clínica, aunque su presencia en un pequeño porcentaje de pacientes tras la 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

#### **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 de 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 esqueléticos 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 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 realizados 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.

Datos preclínicos sugieren que el cloruro de benzalconio puede producir un efecto ciliar tóxico, incluyendo inmovilidad irreversible, dependiendo de la concentración y del tiempo de exposición, y puede producir cambios histopatológicos en la mucosa nasal.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio  
Cloruro de benzalconio  
Ácido clorhídrico  
Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

## **6.3 Periodo de validez**

Antes de su apertura: 3 años

Después de su apertura: Debe utilizarse en el plazo de 4 semanas

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Debe conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C) antes de empezar a utilizarla. No congelar. Una vez abierto el envase, Calcitonina Hubber, debe conservarse por debajo de 25 °C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

El dispositivo se compone de un vial de vidrio tipo I, neutro e incoloro,, de una bomba dosificadora, de un actuador/pulsador y de un capuchón protector.

Calcitonina Hubber se presenta en envases con 1 ó 2 viales de 4 ml cada uno de solución para pulverización, que contienen 3200 UI de calcitonina de salmón sintética y que garantizan 14 pulverizaciones terapéuticas de 200 UI cada una y pulverizaciones adicionales necesarias para el correcto funcionamiento del pulverizador.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

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**

Meda Pharma SAU  
Av.Castilla, 2. (P.E San Fernando)  
28820 San Fernando de Henares. (Madrid).  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

59.486

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

Junio 1992 / Junio 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2011