

Rocaltrol[®]

(calcitriol)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Cápsulas
0,25 mcg

Forma biologicamente ativa da vitamina D₃

APRESENTAÇÃO

Cápsulas de 0,25 mcg em frascos com 30 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

Princípio ativo: 0,25 mcg de calcitriol sintético

Excipientes: butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno e triglicerídeo de cadeia média. Componentes da cápsula: gelatina, glicerol 85%, sorbitol, manitol, amido hidrolisado hidrogenado, dióxido de titânio, óxido férreo (vermelho e amarelo) e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rocaltrol® é indicado para:

- Osteoporose;
- Osteodistrofia renal em pacientes com insuficiência renal crônica, em especial aqueles submetidos à hemodiálise;
- Hipoparatiroidismo pós-operatório;
- Hipoparatiroidismo idiopático;
- Pseudo-hipoparatiroidismo;
- Raquitismo dependente de vitamina D;
- Raquitismo hipofosfatêmico resistente à vitamina D.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O calcitriol é um dos principais metabólitos ativos da vitamina D₃^{1,2,3,10,11,12,13,14}. Normalmente é produzido pelos rins a partir de seu precursor, o 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC). Sua produção fisiológica diária é, em geral, de 0,5 a 1,0 mcg e durante os períodos de maior atividade osteogênica (por exemplo: crescimento¹⁵ ou gravidez¹⁶) essa produção aumenta. O calcitriol promove a absorção intestinal do cálcio e regula a mineralização óssea^{17,18}. O efeito farmacológico de uma dose única de calcitriol dura de três a cinco dias¹⁹.

O papel decisivo do calcitriol na regulação da homeostasia cárnea²⁰, que inclui efeito estimulante sobre a atividade osteoblástica no esqueleto^{21,22}, propicia uma sólida base farmacológica para seus efeitos terapêuticos na osteoporose^{3,4}.

Nos pacientes que apresentam acentuada insuficiência renal, a síntese endógena do calcitriol está diminuída ou até mesmo completamente ausente. Esta deficiência exerce um papel decisivo na gênese da osteodistrofia renal^{23,24,25}.

Nos pacientes com osteodistrofia renal, a administração oral de **Rocaltrol®** normaliza a reduzida absorção intestinal do cálcio^{5,10,15,26,27,28}, a hipocalcemia^{10,15,26,27,28} e os níveis séricos elevados de fosfatase alcalina e hormônio paratireoideano^{6,7,10,26}. Da mesma forma, promove alívio da dor óssea e muscular^{29,30,31,32} e corrige as alterações histológicas da osteite fibrosa e outros distúrbios da mineralização³³.

O **Rocaltrol®** reduz a hipocalcemia e seus sintomas clínicos³⁴ nos pacientes com hipoparatiroidismo pós-operatório, idiopático⁸ ou pseudohipoparatiroidismo⁹.

Nos pacientes com raquitismo dependente da vitamina D, as concentrações séricas de calcitriol são baixas ou nulas. Devido à insuficiente produção renal de calcitriol, o tratamento com **Rocaltrol®** tem caráter substitutivo¹⁰.

Nos pacientes que sofrem de raquitismo resistente à vitamina D e hipofosfatemia nos quais as concentrações plasmáticas de calcitriol estão reduzidas, o tratamento com **Rocaltrol®** reduz a eliminação tubular de fosfatos e, em conjunto com tratamento concomitante com fosfato, normaliza o desenvolvimento ósseo^{35,36,37}.

O tratamento com **Rocaltrol®** tem demonstrado bons resultados nos pacientes com raquitismo de diferentes tipos, por exemplo, associado à hepatite neonatal, atresia biliar, cistinose ou uma carência alimentar de cálcio e vitamina D.

Referências bibliográficas

1. Coburn JW, et al: Metabolism and action of the hormone vitamin D. *West J Med* 1974;121:22-44.
2. Goodman and Gilman's: Vitamin D. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., pp. 1510 ff.
3. Calcanis A, Goundis D, John J et al: Summary of Clinical Pharmacology: Rocaltrol in Postmenopausal Osteoporosis. Research Report B-0163904, 28 June 1994.
4. Calcanis A, Goundis D, John J et al: Clinical Expert Report: Rocaltrol in Postmenopausal Osteoporosis. Research Report B-0163909, 28 June 1994.
5. Gallagher JC: Metabolic effects of synthetic calcitriol (Rocaltrol®) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1990;39 Suppl 1:27-29.
6. Riggs BL and Nelson KI: Effect of long-term treatment with calcitriol on calcium absorption and mineral metabolism in post menopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(3):457-461.
7. Baker LRI, Abrams SML, Roe CJ, et al: 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: a prospective, double-blind trial. *Kidney Int* 1989;35:661-669.
8. Rosen JF, Fleischman AR, Finberg L, et al: 1,25-Dihydroxycholecalciferol: Its use in the long-term management of idiopathic hypoparathyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:457-468.
9. Bell NH and Stern PH: Hypercalcemia and increases in serum hormone value during prolonged administration of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1978;298:1241-1243.
10. DeLuca HF: Osteoporosis and metabolites of vitamin D *Metabolism* 1990;4(39):3-9.
11. Marx SJ, Bikle DD, Spiegel AM: Diseases of bone and bone mineral metabolism (part XVII) in: *Cecil Textbook of Medicine*, Wyngaarden JB, Smith LH jr., Bennett JC, ed., 19th Ed. (1992), Vol. 2, pp. 1398 ff.
12. Fraser D, et al: Calcium and phosphate metabolism *Textbook of Clinical Chemistry*, Tietz NW (Ed.), W. B. Saunders Company, Philadelphia 1986, chapter 12, pp. 1317-1372.
13. Mallon JP, Hamilton JG, Nauss-Karol C, et al: An improved competitive protein binding assay for 1,25-dihydroxyvitamin D. *Arch Biochem Biophys* 1980;201(1):277-285.
14. Gray TK, McAdoo T, Pool D, et al: A modified radioimmunoassay for 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Clin Chem* 1981;27(3):458-463.
15. Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ, et al: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal children and in vitamin D disorders. *Am J Dis Child* 1980;134:135-139.
16. Kumar R, Cohen WR, Silva P, et al: Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1979;63:342-344.
17. Favus MJ: Factors that influence absorption and secretion of calcium in the small intestine and colon. *Am J Physiol* 1985;248(2)(Part 1):G147-G157.
18. Grinstead WC, Pak CYC, Krejs GJ: Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium absorption in the colon of healthy humans. *Am J Physiol* 1984;247(2) Part 1):G189-G192.
19. O'Loughlin PD, Morris HA, Need AG, et al: Duration of action of calcitriol on calcium absorption. In: 8th Workshop on Vitamin D, July 5-10, 1991, Paris, France, p. 31, poster No. 46.
20. DeLuca HF: Some new concepts emanating from a study of the metabolism and function of vitamin D. *Nutr Rev* 1980;38(5):169-182.
21. Bryce GF, Shapiro SS: Summary of the Preclinical Pharmacology of Rocaltrol as it Relates to the Effects on Bone and Cell Differentiation. Research Report N-0124075, November 10, 1986.
22. Cohen M: Expert Report Update on the Pharmacotoxicological Documentation for Rocaltrol; manuscript for submission to Regulatory Authorities. Manuscript N-0135085, January 3, 1994.
23. Haussler MR, Baylink DJ, Hughes MR, et al: The assay of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3: physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels. *Clin Endocrinol* 1976;5(Suppl):151s-165s.
24. Clemens TL, Hendy GN, Papapoulos SE, et al: Measurement of 1,25-dihydroxycholecalciferol in man by radioimmunoassay. *Clin endocrinol* 1979;11:225-234.
25. Gray RW, Adams ND, Caldas AE, et al: The effects of dihydrotachysterol therapy on the measurement of plasma 1,25-(OH)2-vitamin D in humans. *J Lab Clin Med* 1979;93:1031-1034.
26. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, et al: Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. *J Clin Invest* 1979;64:729-736.
27. Gallagher JC, Jerpbak CM, Jee WSS, et al: 1,25-dihydroxyvitamin D3: short- and long-term effects on bone and calcium metabolism in patients with post-menopausal osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79:3325-3329.
28. Brown DJ, Spanos E, MacIntyre I: Hormonal control of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D3 in man. *J Endocrinol* 1979;83:54P.
29. Goldstein DA, Malluche HH, Massry SG: Long term effects of 1,25(OH)2D3 on clinical and biochemical derangements of divalent ions in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 1980;18:42.

30. Brickman AS, Sherrard DJ, Jowsey J, et al: 1,25-dihydroxycholecalciferol: Effect on skeletal lesions and plasma parathyroid hormone levels in uremic osteodystrophy. Arch Intern Med 1974;134:883.
31. Henderson RG, Russell RGG, Ledingham JGG, et al: Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on calcium absorption, muscle weakness and bone disease in chronic renal failure. Lancet 1974;1:379.
32. Massry SG, Goldstein DA, Malluche HH: Current status of the use of 1,25(OH)2D3 in the management of renal osteodystrophy. Kidney Int 1980;18:409.
33. Sherrard DJ, Coburn JW, Brickman AS, et al: Skeletal response to treatment with 1,25-dihydroxy vitamin D in renal failure. Contr Nephrol 1980;18:92.
34. Kooh SW, Fraser D, Toon R, et al: Response of protracted neonatal hypocalcemia to 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3. Lancet 1976;2:1105-1107.
35. Bettinelli A, et al: Acute effects of calcitriol and phosphate salts on mineral metabolism in children with hypophosphatemic rickets. J Pediatr 1991;118(3):372-376.
36. Chan JCM, Young RB, Mamunes P: Calcium and phosphorus metabolism in children with idiopathic hypoparathyroidism or pseudohypoparathyroidism: Effects of 1,25 dihydroxyvitamin-D3. Eur J Pediatr 1983;140(2):182(A 242).
37. Chan JCM, et al: Hypercalcemia in children with disorders of calcium and phosphate metabolism during long-term treatment with 1,25-dihydroxyvitamin-D3. Pediatrics 1983;72:225-233.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Calcitriol é a mais ativa forma conhecida da vitamina D3 em estimular o transporte de cálcio no intestino. Os efeitos biológicos de calcitriol são mediados pelo receptor de vitamina D, um receptor hormonal nuclear expresso na maioria dos tipos de células e que funciona como um fator de transcrição ativado por ligante que se fixa em locais específicos do DNA modificando a expressão de genes alvos.

Os dois locais de ação conhecidos de calcitriol são intestino e ossos.

Um receptor-proteico ligante de calcitriol parece existir na mucosa do intestino humano. Evidências adicionais sugerem que calcitriol também aja nos rins e nas glândulas paratireóides. Em ratos urêmicos agudos foi demonstrado que calcitriol estimula a absorção de cálcio no intestino.

Os rins de pacientes urêmicos não sintetizam adequadamente calcitriol, o hormônio ativo formado a partir do seu precursor de vitamina D. Hipocalcemia resultante e hiperparatireoidismo secundário são as maiores causas da doença metabólica óssea associada à insuficiência renal. No entanto, outras substâncias tóxicas ósseas que se acumulam na uremia (por exemplo, o alumínio) podem também contribuir.

O efeito benéfico de **Rocaltrol®** na osteodistrofia renal parece ser resultado da correção da hipocalcemia e do hiperparatireoidismo secundário. É incerto que **Rocaltrol®** produza outros efeitos benéficos independentes.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração de uma dose oral única de 0,25 a 1,0 mcg, concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de duas a seis horas.

Distribuição

Durante a passagem pela corrente sanguínea, o calcitriol e outros metabólitos da vitamina D ligam-se a proteínas plasmáticas específicas.

Metabolismo

Calcitriol é hidroxilado e oxidado nos rins e no fígado por uma isoenzima específica citocromo P450: CYP24A1. Diversos metabólitos com diferentes graus de atividade da vitamina D foram identificados.

Eliminação

A meia-vida de eliminação de calcitriol no plasma varia entre cinco a oito horas. A cinética de eliminação do calcitriol permanece linear até a dose de 96 mcg em um intervalo de dose amplo. O efeito farmacológico de uma dose única de

calcitriol dura pelo menos quatro dias. O calcitriol é excretado pela bile e pode ser submetido à circulação entero-hepática.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Em pacientes com síndrome nefrótica ou que fazem hemodiálise, as concentrações séricas de calcitriol estavam reduzidas e o tempo para o aparecimento de picos de concentração prolongados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Rocaltrol® está contraindicado em todas as doenças associadas com hipercalcemia.

O uso de **Rocaltrol®** também está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao calcitriol, aos componentes da fórmula ou a medicamentos da mesma classe terapêutica.

Rocaltrol® é contraindicado se houver evidência de toxicidade por vitamina D.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Existe uma acentuada correlação entre o tratamento com calcitriol e o desenvolvimento de hipercalcemia. Em estudos realizados em pacientes com osteodistrofia urêmica, observou-se hipercalcemia em até 40% dos pacientes tratados com calcitriol. Um súbito aumento na ingestão de cálcio como resultado de alterações na dieta (por exemplo, consumo elevado de laticínios) ou ingestão não controlada de preparações à base de cálcio, pode levar à hipercalcemia. É absolutamente necessário, portanto, que os pacientes sigam rigorosamente as recomendações do médico sobre a dieta, fato que os familiares também devem ter conhecimento e que sejam instruídos sobre como reconhecer os sintomas de hipercalcemia.

Pacientes imobilizados, por exemplo, aqueles submetidos à cirurgia, estão particularmente expostos ao risco de hipercalcemia.

O calcitriol aumenta as concentrações séricas de fosfatos inorgânicos. Embora isso seja desejável em pacientes com hipofosfatemia, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência renal devido ao risco de calcificação ectópica. Em tais casos, a concentração sérica de fosfato deve ser mantida dentro dos níveis normais (2 - 5 mg/100 mL ou 0,65 - 1,62 mmol/L) pela administração oral de agentes quelantes de fosfato e dieta pobre em fosfatos.

É recomendado que o produto das concentrações séricas de cálcio *versus* fosfato ($\text{Ca} \times \text{P}$) não exceda $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

Os pacientes com raquitismo resistente à vitamina D (hipofosfatemia familiar) que estejam sendo tratados com **Rocaltrol®** devem manter o tratamento com fosfatos por via oral. No entanto, deve-se levar em consideração que o **Rocaltrol®** pode estimular a absorção intestinal de fosfatos, alterando a suplementação necessária de fosfato.

Sendo o calcitriol o principal metabólito de vitamina D, outras medicações a base dessa vitamina não devem ser administradas concomitantemente a **Rocaltrol®**, com o objetivo de se prevenir hipervitaminose D.

Caso o paciente esteja recebendo ergocalciferol (vitamina D₂) e mude para calcitriol, podem transcorrer vários meses para que a concentração de ergocalciferol na corrente sanguínea retorne aos valores normais.

Os pacientes com função renal normal tratados com **Rocaltrol®** devem ingerir quantidades adequadas de líquido para evitar a desidratação.

Comprometimento da fertilidade

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos indicaram que doses orais de até 300 ng/kg/dia (trinta vezes a dose humana usual) não afetam negativamente a reprodução. Em coelhos, foram observadas anomalias fetais múltiplas em duas ninhadas com dose oral tóxica materna de 300 ng/kg/dia e em uma ninhada com 80 ng/kg/dia, mas não com 20 ng/kg/dia (duas vezes a dose humana habitual). Embora não haja diferenças estatísticas significativas entre o grupo tratado e o controle em números de ninhadas ou fetos com anormalidades, a possibilidade desses achados estarem relacionados à administração de calcitriol não pode ser descartada.

Testes laboratoriais

Os exames laboratoriais regulares que são necessários incluem determinações séricas de cálcio, fósforo, magnésio e fosfatase alcalina e dosagem do teor de cálcio e fosfato na urina de 24 horas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Com base no perfil farmacodinâmico dos eventos adversos relatados, **Rocaltrol®** pode ser considerado seguro ou improvável em prejudicar tais atividades.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estenose aórtica supravalvar foi produzida em fetos de coelhos por doses orais de vitamina D próximas da dose letal administradas em coelhas grávidas. Não há nenhuma evidência para sugerir que a vitamina D é teratogênica em seres humanos, mesmo em doses muito elevadas. **Rocaltrol®** só deve ser administrado a mulheres grávidas se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais para o feto.

Deve-se assumir que calcitriol exógeno passe para o leite materno. Tendo em vista o potencial de hipercalcemia na mãe e a possibilidade de reações adversas no lactente, mães podem amamentar durante o tratamento com **Rocaltrol®** desde que os níveis plasmáticos de cálcio na mãe e no lactente sejam monitorados.

Segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade subcrônica em ratos e cães indicam que calcitriol em uma dose oral de 20 ng/kg/dia (duas vezes a dose humana usual) por até seis meses causou nenhuma ou mínimas reações adversas. Uma dose de 80 ng/kg/dia (oito vezes a dose humana usual) por até seis meses produziu reações adversas moderadas. As alterações observadas parecem ser resultantes principalmente de hipercalcemia prolongada.

Até o momento, não há informações de que calcitriol possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devem-se observar estritamente as recomendações médicas sobre a dieta, principalmente no que diz respeito à ingestão suplementar de cálcio, e que o paciente se abstenha de ingerir por sua própria conta preparados contendo cálcio.

O tratamento concomitante com um diurético tiazídico aumenta o risco de hipercalcemia.

A dose de calcitriol deve ser cuidadosamente determinada em pacientes sob tratamento com digitálicos uma vez que, em tais pacientes, a hipercalcemia pode precipitar arritmias cardíacas.

Existe uma relação de antagonismo funcional entre os análogos da vitamina D, que promovem absorção de cálcio e os corticosteroides, que a inibem.

Os medicamentos que contém magnésio (por exemplo, os antiácidos) não devem ser administrados junto com o **Rocaltrol®** aos pacientes submetidos à diálise crônica, já que poderão causar hipermagnesemia.

Uma vez que **Rocaltrol®** interfere no transporte de fosfatos no intestino, rins e ossos, as doses dos produtos quelantes de fosfatos devem ser ajustadas de acordo com a concentração sérica de fosfatos (níveis normais: 2 - 5 mg/100 mL ou 0,65 - 1,62 mmol/L).

Pacientes com raquitismo resistente à vitamina D (hipofosfatemia familiar) devem continuar sua terapia com fosfato oral. No entanto, , a necessidade de modificação na suplementação de fosfato deve ser considerada devido a um possível estímulo na absorção intestinal de fosfato pelo calcitriol.

Sequestradores de ácidos biliares, incluindo colestiramina e sevelamer podem reduzir a absorção intestinal das vitaminas lipossolúveis e, portanto, alterar a absorção intestinal de calcitriol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

Rocaltrol® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Rocaltrol® é uma cápsula oval com uma de suas metades de coloração laranja amarronzada a laranja avermelhada opaca e a outra metade de coloração branca a amarelo acinzentada ou laranja acinzentada opaca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado por via oral, com um pouco de líquido, de preferência pela manhã.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Esquema posológico geral

A dose diária recomendada de **Rocaltrol®** deve ser cuidadosamente determinada em função da concentração sérica de cálcio de cada paciente. O tratamento com **Rocaltrol®** deve ser iniciado sempre com as doses mais baixas possíveis, aumentando-as somente com rigoroso controle do cálcio sérico.

Durante a fase de normalização do tratamento com **Rocaltrol®**, as concentrações séricas de cálcio devem ser verificadas ao menos duas vezes por semana.

Uma vez determinada a dosagem ideal de **Rocaltrol®**, deverão ser controladas mensalmente as concentrações séricas de cálcio (ou como abaixo especificado para as indicações individuais). Amostras para análise sérica de cálcio deverão ser coletadas sem auxílio de torniquete. Logo que essas concentrações se situem em 1 mg/100 mL (250 µmol/L) acima do normal (9 - 11 mg/100 mL ou 2250 - 2750 µmol/L), ou a creatinina sérica aumente para > 120 µmol/L, o tratamento deve ser imediatamente interrompido até que seja alcançada a normocalcemia.

Durante os períodos de hipercalcemia, deve-se medir diariamente as concentrações séricas de cálcio e fosfatos. Após a normalização dos valores, poder-se-á continuar com a administração de **Rocaltrol®**, porém numa dose diária inferior em 0,25 mcg à dose precedente.

Deve-se calcular a ingestão diária aproximada de cálcio com a dieta e, se necessário, ajustar o aporte.

O aporte adequado de cálcio - mas não excessivo - no início do tratamento é um requisito indispensável para uma melhor eficácia de **Rocaltrol®**. Caso haja necessidade, deve-se prescrever cálcio suplementar.

Graças à melhor absorção gastrintestinal de cálcio com o uso de **Rocaltrol®**, pode-se reduzir o aporte de cálcio em alguns pacientes. Naqueles com propensão a hipercalcemia, doses baixas de cálcio ou a interrupção da suplementação são suficientes.

Esquemas posológicos especiais

Osteoporose

A dose recomendada de **Rocaltrol®** é de 0,25 mcg duas vezes ao dia. As concentrações séricas de cálcio e de creatinina devem ser determinadas a cada quatro semanas, três meses, seis meses e posteriormente em intervalos de seis meses.

Osteodistrofia renal (pacientes em diálise)

A dose inicial é de 0,25 mcg. Para os pacientes normocálcicos ou com hipocalcemia leve, são suficientes 0,25 mcg a cada dois dias. Caso não seja observada uma resposta satisfatória dos parâmetros bioquímicos e manifestações clínicas da doença, no prazo de duas a quatro semanas, poder-se-á elevar a posologia em 0,25 mcg diárias a intervalos de duas a quatro semanas. Durante este período, devem ser determinadas as concentrações séricas de cálcio pelo menos duas vezes por semana. A maioria dos pacientes responde a uma dose de 0,5 a 1,0 mcg diárias.

Uma pulsoterapia com dose inicial de 0,1 mcg/kg/semana, dividida em duas ou três doses iguais administradas a noite, foi efetiva em pacientes refratários a terapia contínua. A dosagem máxima total acumulativa de 12 mcg por semana não deve ser excedida.

Hipoparatiroidismo e raquitismo

A dose inicial recomendada de **Rocaltrol®** é de 0,25 mcg/dia, administrada pela manhã. Caso não se observe uma resposta satisfatória nos parâmetros bioquímicos e manifestações clínicas da doença, a dose pode ser aumentada em intervalos de duas a quatro semanas. Durante este período as concentrações séricas de cálcio devem ser determinadas pelo menos duas vezes por semana.

Se ocorrer hipercalcemia, **Rocaltrol®** deve ser imediatamente descontinuado até resultados normocalcêmicos. Deve-se ter cuidado também em diminuir a ingestão de cálcio através da dieta.

Má absorção foi ocasionalmente notada em pacientes com hipoparatiroidismo, com isso, doses maiores de **Rocaltrol®** podem ser necessárias.

Se o profissional de saúde decidir administrar **Rocaltrol®** a mulheres grávidas com hipoparatiroidismo, um aumento na dose pode ser necessário durante a segunda metade da gestação, com redução de dose pós-parto ou durante lactação.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos. Deve-se, no entanto, observar as recomendações quanto ao controle das concentrações séricas de cálcio e de creatinina.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de **Rocaltrol®** em crianças não foram suficientemente investigadas para permitir recomendações de dosagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas abaixo refletem a experiência dos estudos investigacionais e de pós-comercialização de **Rocaltrol®**:

A reação adversa mais comumente reportada foi hipercalcemia.

	Muito Comum (> 1/10)	Comum (>1/100 e <1/10)	Incomum (>1/1.000 e <1/100)	Desconhecido
Distúrbios do sistema imunológico				Hipersensibilidade Urticária
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipercalcemia		Diminuição de apetite	Polidipsia Desidratação
Distúrbios psiquiátricos				Apatia
Distúrbios do sistema nervoso		Dor de cabeça		Fraqueza muscular Alteração sensorial
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal Náusea	Vômito	Obstipação Dor abdominal superior
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		Rash		Eritema Prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e tecidos conectivos				Retardo do crescimento
Distúrbios renais e urinários		Infecção no trato urinário		Poliúria
Distúrbios gerais e condições do local de administração				Calcinose Febre Sede
Investigações			Aumento de creatinina no sangue	Diminuição de peso

Uma vez que **Rocaltrol®** exerce atividade de vitamina D, as reações adversas que podem ocorrer são semelhantes as que ocorrem quando há uma administração excessiva de vitamina D, tais como, síndrome de hipercalcemia ou intoxicação por cálcio, dependendo da gravidade e duração da hipercalcemia. Sintomas agudos ocasionais incluem diminuição de apetite, dor de cabeça, náusea, vômito, dor abdominal, dor abdominal superior e obstipação.

As investigações farmacocinéticas têm demonstrado que, em virtude da curta meia-vida biológica do calcitriol, elevadas concentrações séricas de cálcio são normalizadas poucos dias após a suspensão da medicação, isto é, mais rapidamente do que após tratamento com preparados contendo vitamina D₃.

Efeitos crônicos podem incluir fraqueza muscular, perda de peso, alteração sensorial, febre, sede, polidipsia, poliúria, desidratação, apatia, retardo do crescimento e infecções do trato urinário.

A concomitância de hipercalcemia e hiperfosfatemia (> 6 mg/100 mL ou > 1,9 mmol/L) pode acarretar calcinose, visível radiograficamente.

Reações de hipersensibilidade como *rash*, eritema, prurido, e urticária podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.

Pós-comercialização

A incidência de efeitos adversos relatados com o uso clínico de **Rocaltrol®** durante um período de 15 anos, em todas as indicações terapêuticas, é muito baixa, incluindo a hipercalcemia, que ocorreu a uma razão de 0,001% ou menos.

Anormalidades laboratoriais

Nos pacientes com função renal normal, a hipercalcemia crônica pode estar associada a um aumento da creatinina sérica.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Tratamento de hipercalcemia assintomática: uma vez que o calcitriol é um derivado da vitamina D, os sintomas de superdosagem são os mesmos que os dessa vitamina (anorexia, cefaleia, vômito e obstipação). A ingestão de altas doses de cálcio e fosfatos junto com **Rocaltrol®** pode dar origem a sintomas semelhantes. Uma concentração elevada de cálcio no paciente submetido à diálise pode contribuir para uma hipercalcemia.

Sintomas crônicos: distrofia (fraqueza, perda de peso), alteração sensorial, febre associada à sede, poliúria, desidratação, apatia, interrupção do crescimento e infecções do trato urinário. Ocorre calcificação metastática do córtex renal, miocárdio, pulmões e pâncreas associada à hipercalcemia.

Superdosagem accidental: lavagem gástrica imediata ou indução de vômitos para impedir uma maior absorção e administração de óleo mineral para favorecer a eliminação fecal podem ser adotados. É aconselhável efetuar repetidas determinações do cálcio sérico. Caso persista a hipercalcemia sérica, poderá proceder-se à administração de fosfatos e corticosteroides e medidas para induzir uma diurese forçada adequada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0073

Farm. Resp.: Tatiana Tsomis Diaz – CRF-RJ nº 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça
por Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach - Alemanha

Registrado, importado, embalado e distribuído por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020

CEP 22775-109- Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/10/2014.



CDS 4.0D_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/09/2013	0740959/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2013	0740959/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2013	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - COMPOSIÇÃO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS/VP	Cápsulas de 0,25 mcg em frascos com 30 cápsulas.
10/10/2013	0856107/13-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2013	0856107/13-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2013	Dizeres Legais	VPS/VP	Cápsulas de 0,25 mcg em frascos com 30 cápsulas.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/4/2014	0321223/14-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/4/2014	0321223/14-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/4/2014	Dizeres Legais	VPS/VP	Cápsulas de 0,25 mcg em frascos com 30 cápsulas.
06/10/2014	Não disponível	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/7/2013	0568281/13-9	MEDICAMENTO NOVO - Alteração de posologia	15/9/2014	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS/VP	Cápsulas de 0,25 mcg em frascos com 30 cápsulas.

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde