

---

**OSTRIOL®****Calcitriol**

---

**I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Nome comercial: **OSTRIOL®**

Nome genérico: calcitriol

**APRESENTAÇÃO**

Embalagem contendo 30 cápsulas.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Ostriol 0,25 mcg**

Cada cápsula contém:

Calcitriol.....0,25 mcg

excipientes q.s.p.....1 cápsula

Excipientes: gelatina, glicerol, corante azul brilhante, dióxido de titânio, água deionizada, hidroxibutilato-anisol, hidroxibutilato-tolueno

**II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento de Osteoporose; hipoparatiroidismo idiopático e pós-operatório; pseudo hipoparatiroidismo; osteodistrofia renal em pacientes com insuficiência renal crônica, em especial aqueles submetidos à hemodiálise; raquitismo dependente de vitamina D; raquitismo hipofosfatêmico resistente à vitamina D.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Murray e colaboradores realizaram, em 1992, um estudo prospectivo de três anos, simples-cego, randomizado, de três anos com a finalidade de determinar o efeito do calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D3) sobre a taxa de novas fraturas vertebrais e da segurança do medicamento em mulheres com osteoporose pós-menopausa, em comparação com a suplementação de cálcio. O estudo foi conduzido com 622 mulheres que tiveram uma ou mais fraturas por compressão vertebral. As mulheres foram aleatoriamente designadas para receber o tratamento com calcitriol (0,25 mg duas vezes por dia) ou cálcio suplementar (1 g de cálcio elementar por dia) durante três anos. Novas fraturas vertebrais foram detectadas por meio de roentgenografia lateral da

coluna a cada ano, e a absorção de cálcio foi medida em 392 mulheres. Verificou-se que as mulheres que receberam calcitriol tiveram uma redução significativa na taxa de novas fraturas vertebrais durante o segundo e terceiro anos de tratamento, em comparação com as mulheres que receberam cálcio (segundo ano, 9,3 vs 25,0 fraturas por 100 pacientes-ano, e no terceiro ano, 9,9 vs 31,5 fraturas por 100 pacientes-anos,  $p < 0,001$ ). Esse efeito foi evidente apenas em mulheres que tiveram cinco ou menos fraturas vertebrais no baseline (segundo ano, 5,2 vs 25,3 fraturas por 100 pacientes-ano, e no terceiro ano, 4,2 vs 31,0 fraturas por 100 pacientes-anos,  $P < 0,0001$ ). Os grupos também diferiram significativamente no número de fraturas periféricas; 11 dessas fraturas ocorreram em 11 mulheres do grupo calcitriol, enquanto que 24 ocorreram em 22 mulheres no grupo de cálcio ( $P < 0,05$ ). Desta forma, conclui-se que o tratamento contínuo da osteoporose pós-menopausa com calcitriol por três anos é seguro e reduz significativamente a taxa de novas fraturas vertebrais em mulheres com esta doença<sup>1</sup>.

Para avaliar a eficácia e segurança do tratamento de calcitriol em pacientes com osteoporose pós-menopausa, Caniggia e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo de 340 mulheres (média da idade  $\pm$  DP,  $63 \pm 7,7$  anos) com osteoporose pós-menopausa caracterizada por má absorção de cálcio, que recebeu a longo prazo, tratamento aberto com calcitriol 1 mg / d. Os pacientes foram divididos em subgrupos com base na duração do tratamento com calcitriol (1 a 14 anos). Os dados anteriormente relatados de 25 mulheres na pós-menopausa com osteoporose (idade  $\pm$  DP,  $64 \pm 7,2$  anos), sem tratamento por um período de 2 anos, foram usados como um grupo controle. O calcitriol promoveu um aumento significativo na absorção intestinal do cálcio em todas as durações de tratamento, sem alterações clinicamente significativas nos níveis séricos de cálcio ou níveis de creatinina. A taxa de cálcio urinária aumentou de forma estatisticamente significativa e foi sempre maior do que no início do estudo enquanto calcitriol foi administrado, sem modificar os níveis ureia e da creatinina sérica. A excreção de hidroxiprolina urinária foi geralmente inalterada, indicando que o aumento a excreção de cálcio foi devido ao aumento da absorção intestinal ao invés de catabolismo ósseo. Medida através de uma escala visual analógica, a dor diminuiu acentuadamente e de maneira estatisticamente significativa em todos os grupos. Houve uma ligeira, porém progressiva perda de altura média durante o estudo, embora de apenas 2 cm dos pacientes tratados por 9 anos ou mais. As medições da densidade mineral óssea (BMD) mostraram que tanto BMD total do corpo e quanto da coluna BMD foram praticamente inalterados durante o tratamento, enquanto que a diminuição na BMD em pacientes com osteoporose não tratados foi maior do que 2%. A ocorrência de fraturas não traumáticas clinicamente relevantes diminuiu sensivelmente em comparação com o período precedendo o tratamento com calcitriol<sup>2</sup>.

Em 2010, Peppone e colaboradores realizaram uma revisão literária a cerca da eficácia do calcitriol no gerenciamento de perda óssea e fraturas. Nestes estudos, o calcitriol era utilizando como monoterapia e também em combinação com outros agentes ósseos terapêuticos. O uso de monoterapia de calcitriol demonstrou abrandamento da taxa de perda óssea numa variedade de populações. Calcitriol em combinação com outros agentes terapêuticos demonstrou preservação óssea e efeitos adicionais quando comparado com o uso de agentes terapêuticos ósseos sozinhos. Um efeito colateral comum da terapia com calcitriol foi hipercalcemia e hipercalcúria, mas o grau de hipercalcemia foi suave. Calcitriol, sozinho ou em combinação com outros agentes, devem ser considerados a terapia da osteoporose<sup>3</sup>.

## Referências

1. Murray W. Tilyard, Ch.B., George F.S. Spears, B.A., B.Com., Janet Thomson, Susan Dovey. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Calcitriol or Calcium. *N Engl J Med*. 1992 Feb 6;326(6):357-62.
2. Angelo Caniggia, Ranuccio Nuti , Giuseppe Martini , Bruno Frediani , Silvia Giovani, Roberto Valenti , Giovanna Silvestri , Maddalena Matarazzo. Efficacy and safety of long-term, open-label treatment with calcitriol in postmenopausal osteoporosis: a retrospective analysis. *Current Therapeutic Research*. 1996 Nov;57(11): 857-68
3. Peppone LJ, Hebl S, Purnell JQ, Reid ME, Rosier RN, Mustian KM, Palesh OG, Huston AJ, Ling MN, Morrow GR. The efficacy of calcitriol therapy in the management of bone loss and fractures: a qualitative review. *Osteoporos Int*. 2010 Jul;21(7):1133-49.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo do OSTRIOLO® (calcitriol) é um dos metabólitos principais da vitamina D<sub>3</sub>; geralmente se produz nos rins, através do precursor 25-hidroxicolecalciferol (25 HCC). OSTRIOLO® (calcitriol), promove a absorção intestinal do cálcio e a mineralização óssea. O efeito terapêutico de dose única do OSTRIOLO® (calcitriol), se prolonga por 3 a 5 dias. A atividade do produto para regular a homeostase cálcica, incluindo estimulação da atividade osteoblástica no esqueleto, gera uma base farmacológica bastante sólida acerca de seus efeitos na osteoporose. Em pacientes com acentuada insuficiência renal, a síntese interna do calcitriol, se apresenta diminuída ou completamente ausente. Este perfil, é decisivo na gênese da osteodistrofia renal. Em pacientes portadores de osteodistrofia renal, a administração oral de OSTRIOLO® (calcitriol), normaliza a absorção intestinal de cálcio, a hipocalcemia e os níveis séricos altos de fosfatase alcalina e hormônio paratireoidiano.

Assim o produto promove o alívio da dor muscular e óssea, corrigindo também alterações histológicas de osteíte fibrosa, outro distúrbio da mineralização. OSTRIOLO® (calcitriol), leva a redução da hipocalcemia e seus sintomas clínicos, em pacientes com hipoparatiroidismo pós-operatório, idiopático ou pseudo - hipoparatiroidismo. Nos pacientes com raquitismo dependente da vitamina D, os níveis séricos de calcitriol são baixos ou nulos. Devido à insuficiente produção renal de calcitriol, o tratamento com OSTRIOLO® (calcitriol) tem caráter substitutivo. Nos pacientes que sofrem de raquitismo resistente à vitamina D e hipofosfatemia e nos quais os níveis plasmáticos de calcitriol estão reduzidos, o tratamento com OSTRIOLO® (calcitriol) reduz a eliminação tubular de fosfatos e, em conjunto com tratamento concomitante com fosfato, normaliza o desenvolvimento ósseo. O tratamento com OSTRIOLO® (calcitriol), tem demonstrado bons resultados nos pacientes com raquitismo de tipos diferentes, por exemplo, associado à hepatite nos neonatos, atresia biliar, cistinose, ou na carência alimentar de cálcio e vitamina D.

#### Farmacocinética:

**Absorção:** OSTRIOLO® (calcitriol) é rapidamente absorvido pelo intestino. Após administração oral de doses de 0,25 a 1,0 mcg, concentrações séricas máximas são

alcançadas dentro de 03 a 06 horas. Após administração múltipla, os níveis séricos de OSTRIOLO® (calcitriol) atingem um estado de equilíbrio dinâmico em 07 dias, em relação a dose de OSTRIOLO® (calcitriol) administrada.

**Distribuição:** Após a administração de dose oral única de 0,5mcg de OSTRIOLO® (calcitriol), as concentrações séricas médias de calcitriol aumentaram do valor inicial de  $40,0 \pm 4,4$  pg/mL para  $60,0 \pm 4,4$ pg/mL após duas horas e decresceram para  $53,0 \pm 6,9$  pg/mL após quatro horas, para  $50,0 \pm 7,0$  pg/mL após oito horas, para  $44 \pm 4,6$  pg/mL após 12 horas e para  $41,5 \pm 5,1$  pg/mL após 24 horas. Durante a passagem pela corrente sanguínea, o OSTRIOLO® (calcitriol) e outros metabólitos da vitamina D ligam-se às proteínas plasmáticas específicas. Há necessidade de cuidados especiais, visto que OSTRIOLO® (calcitriol) passa da corrente sanguínea da mãe para a corrente sanguínea do feto e para o leite materno.

**Metabolismo:** Diversos metabólitos do OSTRIOLO® (calcitriol), cada um exercendo diferentes atividades da vitamina D, foram identificados 1a, 25-diidroxi-24- oxo-colecalciferol; 1a, 23, 25-triidroxi-24-oxo colecalciferol 1a, 24R, 25-triidro-colecalciferol; 1a,25R-diidrocoleciferol-26, 23s-lactona; 1a, 25S, 26 triidroxi-colecalciferol; 1a, 25-diidroxi-23-oxo-colecalciferol; 1a, 25R, 26 triidroxi-23-oxo-colecalciferol e 1a hidrox-23- carboxi-24, 25, 26, 27-tetracolecalciferol.

**Eliminação:** A meia vida de eliminação de OSTRIOLO® (calcitriol) no soro é de nove a dez horas. No entanto o efeito farmacológico de uma dose única de OSTRIOLO® (calcitriol) dura pelo menos sete dias. OSTRIOLO® (calcitriol) é excretado pela bile e esta sujeito à circulação entero-hepática. Após administração intravenosa de OSTRIOLO® (calcitriol) marcado radioativamente, a pacientes saudáveis, cerca de 27% da radioatividade é detectada nas fezes e cerca de 7% na urina em 24 horas.

Após administração oral de 1mcg de OSTRIOLO® (calcitriol) marcado radioativamente em pacientes saudáveis, cerca de 10% da radioatividade total foi encontrada na urina em 24 horas. No sexto dia após administração intravenosa de OSTRIOLO® (calcitriol) radioativo, a excreção cumulativa de radioatividade representou uma média de 16% na urina e 49% nas fezes. Farmacocinética em situações clínicas especiais: Em pacientes com síndrome nefrótica ou que fazem hemodiálise, os níveis séricos de calcitriol estão reduzidos e o tempo para o aparecimento de picos de concentração estão reduzidos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

OSTRIOLO® (calcitriol) está contraindicado a pacientes que tenham hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a drogas da mesma classe terapêutica e em doenças associadas com hipercalcemia.

**Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na gravidez e lactação: estudo de toxicologia reprodutivo em animais não revelou achados inequívocos e não foram realizados estudos controlados em seres humanos sobre o efeito do calcitriol exógeno durante a gravidez e desenvolvimento fetal. Por isto OSTRIOLO® (calcitriol) só deve ser administrado a mulheres grávidas se os benefícios superarem os riscos potenciais para o feto. O calcitriol exógeno passa para o leite materno e devido a isso a amamentação deve ser suspensa quando do tratamento com OSTRIOLO® (calcitriol) em lactantes.

Categoria de risco B.

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

**Este medicamento contém corantes que podem eventualmente causar reações alérgicas**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

OSTRIOL® (calcitriol) não deve ser administrado junto com a vitamina D ou seus derivados para prevenir uma possível hipercalcemia. Durante o uso de OSTRIOL® (calcitriol) o paciente deve seguir as recomendações médicas quanto à dieta, principalmente quanto à ingestão suplementar de cálcio. O tratamento com um diurético tiazídico aumenta o risco de hipercalcemia.

Em cardiopatas que estejam tomando digitálico, a dose de OSTRIOL® (calcitriol) deve ser dada com cuidado porque uma 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 inibem a absorção de cálcio. Em pacientes renais crônicos em diálise deve-se evitar o uso de medicamentos que contenham magnésio (antiácido) junto com OSTRIOL® (calcitriol) devido a uma possível hipermagneemia.

OSTRIOL® (calcitriol) influi no transporte dos fosfatos no intestino, rins e ossos, razão pela qual as doses dos produtos que se ligam aos fosfatos são fixadas em função das concentrações séricas de fosfatos (níveis normais: 2,5 MG/100ML ou 0,6-1,6 MMOL). Os pacientes com raquitismo resistente a vitamina D (raquitismo hipofosfatêmico familiar) devem prosseguir o tratamento com fosfatos por via oral. O OSTRIOL® (calcitriol) pode aumentar a absorção intestinal de fosfato. Indutores de enzimas tais como fenitoína ou fenobarbital, podem ocasionar um aumento do metabolismo e, conseqüentemente concentrações séricas reduzidas de calcitriol. Portanto, se estas drogas forem administradas simultaneamente pode ser necessário aumentar a dose de OSTRIOL® (calcitriol). A colestiramina pode alterar a absorção de calcitriol.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Mantenha a embalagem fechada. Conserve-a em temperatura ambiente (entre 15°C – 30°C), protegida da luz e da umidade.

**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.**

OSTRIOL® 0,25mcg são cápsulas gelatinosas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

As doses diárias de OSTRIOL® (calcitriol) são baseadas em função do nível sérico de cálcio de cada paciente. Deve-se iniciar sempre com as doses mais baixas possíveis,

aumentando-as somente com rigoroso controle do cálcio sérico. Uma vez determinada a dose ideal de OSTRIOLO® (calcitriol), deverão ser controlados mensalmente os níveis séricos de cálcio. As coletas de sangue para dosagem do cálcio devem ser feitas sem o uso de torniquete. Quando os níveis estiverem em 1 mg/100mL (250umol/L), acima do normal (9 - 11 mg/100 mL ou 2250-2750 umol/L), ou a creatinina sérica for maior que 120 ug/mol/L, a dose de OSTRIOLO® (calcitriol) deverá ser substancialmente reduzida ou o tratamento interrompido até que seja alcançada a normocalcemia. Durante a hipercalcemia deve-se dosar diariamente os níveis de cálcio e fósforo. Após a normalização, o tratamento com OSTRIOLO® (calcitriol) pode continuar numa dose inferior em 0,25 mcg à dose precedente. Deve-se verificar a ingestão de cálcio na dieta e se necessário ajustar o aporte. O aporte de cálcio no início do tratamento (cerca de 800 mg/dia) é importante para melhorar a eficácia do OSTRIOLO® (calcitriol). Caso haja necessidade, deve-se prescrever cálcio suplementar.

A dose recomendada de OSTRIOLO® (calcitriol) é de 0,25 mcg duas vezes ao dia. Os níveis de cálcio e creatinina sérica devem ser determinados periodicamente a cada 4 semanas.

Osteodistrofia renal (pacientes em diálise) - A dose inicial é de 0,25 mcg. Para os pacientes normocálcicos ou com hipercalcemia leve são suficientes 0,25 mcg a cada dois dias. As doses poderão ser elevadas conforme os parâmetros clínicos e bioquímicos. Hipoparatiroidismo e raquitismo: a dose recomendada é de 0,25 mcg por dia pela manhã.

**Este medicamento não deve ser aberto.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir, de acordo com as frequências: muito comuns (> 1/10); comuns (1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados).

Foram relatadas as seguintes reações adversas:

### **Sistema Imune**

Desconhecido: hipersensibilidade, urticária

### **Metabolismo e nutrição**

Comum: hipercalcemia

Raro: diminuição de apetite

Desconhecido: polidipsia, desidratação, perda de peso

### **Desordem psiquiátrica**

Desconhecido: Apatia, distúrbios psiquiátricos

### **Sistema Nervoso Central**

Comuns: Cefaleia

Desconhecido: Fraqueza muscular, distúrbios sensoriais, sonolência

### **Cardiovasculares**

Desconhecido: arritmia cardíaca

**Distúrbios gastrintestinais**

Comuns: dor abdominal, náusea

Raros: vômito

Desconhecido: constipação, dor abdominal, paralisia ilíaca

**Dermatológicos**

Raros: Rash

Desconhecido: eritema, prurido

**Tecido Osteomuscular e conjuntivo**

Desconhecido: retardo de crescimento

**Desordem renal e urinária**

Comuns: infecção trato urinário

Desconhecido: poliúria, notctúria

**Desordem geral e no local da administração**

Desconhecido: calcinose, pirexia, sede

**Investigação**

Raros: decréscimo de creatinina sanguínea

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal." (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA).**

**10. SUPERDOSE**

Os sintomas da superdosagem são semelhantes aos da superdose de vitamina D. A ingestão de altas doses de cálcio e fósforo junto com OSTRIOOL® (calcitriol) podem ocasionar sintomas semelhantes.

Sintomas agudos de intoxicação por vitamina D: anorexia, cefaleia, vômito, e constipação.

Sintomas crônicos: distrofia (fraqueza, perda de peso), distúrbios sensoriais, febre associada à sede, poliúria, desidratação, apatia, interrupção do crescimento e infecções do trato urinário.

Ocorre hipercalcemia com calcificação metastática do cortex renal, miocárdio, pulmões e pâncreas. No caso de superdosagem acidental, podem ser adotadas as seguintes medidas terapêuticas: lavagem gástrica imediata, provocação de vômito para impedir uma maior absorção, administração de óleo mineral para favorecer a eliminação fecal. É aconselhável dosar repetidamente o cálcio sérico.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Registro M.S.: 1.3764.0028

Farm. Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto - CRF-ES 3198



Fabricado por: Strides Arcolab Limited

Suragajakkanahalli, Indlavadi Cross, Anekal Taluk, Bangalore - India

Importado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Avenida Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS- Serra-ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20- Indústria Brasileira

