

Miacalcic
(calcitonina sintética de salmão)

Novartis Biociências SA
solução injetável 100 UI/mL
spray nasal 200 UI

MIACALCIC®

calcitonina sintética de salmão

APRESENTAÇÕES

Miacalcic® 100 UI/mL Solução Injetável – embalagens contendo 5 ampolas de 1 mL.

Miacalcic® 200 UI Spray Nasal – embalagens contendo 1 frasco nebulizador que libera no mínimo 14 doses de 200 UI de calcitonina de salmão.

**VIA SUBCUTÂNEA/ INTRAMUSCULAR/ INTRAVENOSA E VIA NASAL
USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

O princípio ativo de Miacalcic® é a calcitonina sintética de salmão. Sua atividade biológica é expressa em Unidades Internacionais (UI).

Cada unidade internacional corresponde a aproximadamente 0,2 mcg de calcitonina sintética de salmão.

Miacalcic® 200 UI Spray Nasal contém 2200 UI/mL de calcitonina sintética de salmão e cada jato liberado pelo aplicador contém 200 UI de calcitonina.

Excipientes: cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

Miacalcic® 100 UI/mL Solução Injetável contém 110 UI de calcitonina sintética de salmão por ampola que correspondem a 100 UI de calcitonina.

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, cloreto de sódio e água para injetáveis.

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

Miacalcic® injetável é indicado para o tratamento de:

- Osteoporose em pacientes para os quais tratamentos alternativos não são adequados:
 - estágios precoces ou avançados de osteoporose pós-menopáusia;
 - osteoporose senil em homens e mulheres;
 - osteoporose secundária, por exemplo, causada por terapia corticosteroide ou imobilização.
- Dor óssea associada com osteólise e/ou osteopenia.
- Doença óssea de Paget (osteíte deformante) apenas em pacientes que não respondem a tratamentos alternativos ou para aqueles que esses tratamentos não são adequados.
- Hipercalemia e crises hipercalemicas causadas por:
 - osteólise tumoral secundária a carcinomas de mamas, pulmões ou rins, mielomas e outros processos malignos;
 - hiperparatireoidismo, imobilização ou intoxicação por vitamina D, tanto para o tratamento a curto prazo de emergências, como para o tratamento prolongado de hipercalemia crônica até que a terapia específica para a afecção subjacente se mostre eficaz.
- Distrofia Sintomática Reflexa (sinônimo: algodistrofia ou doença de Sudeck): decorrentes de diversos fatores etiológicos e predisponentes, tais como, osteoporose pós-traumática dolorosa, distrofia reflexa, síndrome ombro-braço, causalgia, distúrbios neurodistróficos induzidos por medicamentos.

Miacalcic® intranasal é indicado para:

- Tratamento da osteoporose pós-menopáusia em pacientes para os quais tratamentos alternativos não são adequados;
- Dor óssea associada com osteólise e/ou osteopenia;
- Doença óssea de Paget (osteíte deformante) apenas em pacientes que não respondem a tratamentos alternativos ou para aqueles que esses tratamentos não são adequados;
- Distrofia Sintomática Reflexa (sinônimo: algodistrofia ou doença de Sudeck): decorrentes de diversos fatores etiológicos e predisponentes, tais como, osteoporose pós-traumática dolorosa, distrofia reflexa, síndrome ombro-braço, causalgia, distúrbios neurodistróficos induzidos por medicamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Miacalcic® produz resposta biológica clínica relevante nos seres humanos após dose única, que é demonstrada por um aumento da excreção urinária de cálcio, fósforo e sódio (por diminuição da reabsorção tubular) e por um decréscimo na excreção urinária de hidroxiprolina. A administração de Miacalcic® por período prolongado por 5 anos de tratamento

suprime significativamente os marcadores bioquímicos do turnover ósseo, como a C-telopeptídeo (sCTX) e as isoenzimas esqueléticas da fosfatase alcalina.

Miacalcic® Spray Nasal resulta em um aumento estatístico significativo de 1,0 - 2,0% da Densidade Mineral Óssea (DMO) na espinha lombar, isto é evidente dentro de 1 ano e permanece por até 5 anos. A DMO do quadril é preservada.

A administração de 200 UI/dia de Miacalcic® Spray Nasal resulta em um decréscimo clínico e estatístico significativo de 36% em relação ao tratamento com vitamina D e cálcio (“placebo”) no risco do desenvolvimento de novas fraturas vertebrais. Adicionalmente, a incidência de múltiplas fraturas vertebrais é reduzida em 35%, também comparada à do “placebo”.

Referências Bibliográficas

1. Azria M. The calcitonins. Physiology and pharmacology. Basel: Karger, 1989:1-147. [65]
2. Single dose response study in healthy subjects, renal effects after double-blind cross over nasal application of 100, 200 MRC-U and placebo with them of subcutaneous application of 100 MRC-U of salmon calcitonin. Miacalcic® Nasal Spray (SMC 20-051). Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 27 Jan 86. [66] (dados em arquivo).
3. Wallach S. Comparative effects of salmon, human and eel calcitonins on skeletal turnover in human disease. In: Gennari C, Segre G, editors. The effects of calcitonins in man. Proceedings of the first international workshop held in Florence, Italy. April 2-3, 1982. Italy: Masson, 1983:141-51. [69]
4. Tsakalakos N, Magiasis B, Liritis GP, Tsekoura M. The effect of short term salmon calcitonin administration on biochemical bone markers in patients with acute immobilization after hip fracture. Bone Min 1992;17 Suppl 1:154. [70]
5. Devogelaer JP, Azria M, Attinger M, Abbiati G, Castiglioni C, Nagant de Deuxchaisnes C. Comparison of the acute biological action of injectable salmon calcitonin and an injectable and oral calcitonin analogue. Calcif Tissue Int 1994;55:71-3. [71]
6. A multicentered, double blind, randomized study to investigate the efficacy of Miacalcin® Nasal Spray (salmon calcitonin) in the prevention of osteoporotic vertebral fractures. Study No. 320. Novartis Pharmaceutical Corporation. East Hanover, USA. 26 Feb 99. [26]
7. Single dose response study in healthy subjects, renal effects after double-blind cross over nasal application of 100, 200 MRC-U and placebo with them of subcutaneous application of 100 MRC-U of salmon calcitonin. Miacalcic® Nasal Spray (SMC 20-051). Sandoz Pharma Ltd. Basle, Switzerland. 27 Jan 86. [42]
8. Chestnut ChH, Silverman S, Andriano KI et al (2000). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Am J Med 109:267-76. [73]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: regulador da homeostase cálcica (código ATC H05B A01).

A estrutura de todas as calcitoninas apresenta 32 aminoácidos em cadeia simples, com um anel de resíduos de sete aminoácidos no N-terminal cuja sequência difere de espécie para espécie. A calcitonina de salmão é mais potente e apresenta maior duração de ação do que as calcitoninas de diversas espécies de mamíferos em função da grande afinidade aos sítios receptores de ligação.

Por inibir a via de atividade osteoclástica, é um receptor específico; a calcitonina de salmão reduz o turnover ósseo a níveis normais, em condições em que há um aumento da reabsorção óssea, como na osteoporose. A calcitonina de salmão tem apresentado também em animais e em humanos atividade analgésica, provavelmente por seu efeito direto no sistema nervoso central.

Miacalcic® produz resposta biológica clínica relevante nos seres humanos após dose única, que é demonstrada por um aumento da excreção urinária de cálcio, fósforo e sódio (por diminuição da reabsorção tubular) e por um decréscimo na excreção urinária de hidroxiprolina. A administração de Miacalcic® por período prolongado suprime significativamente os marcadores bioquímicos do turnover ósseo, como a C-telopeptídeo (sCTX) e as isoenzimas esqueléticas da fosfatase alcalina.

Miacalcic® Spray Nasal resulta em um aumento estatístico significativo de 1,0 - 2,0% da Densidade Mineral Óssea (DMO) na espinha lombar, isto é evidente dentro de 1 ano e permanece por até 5 anos. A DMO do quadril é preservada.

A administração de 200 UI/dia de Miacalcic® Spray Nasal resulta em um decréscimo clínico e estatístico significativo de 36% em relação ao tratamento com vitamina D e cálcio (“placebo”) no risco do desenvolvimento de novas fraturas vertebrais. Adicionalmente a incidência de múltiplas fraturas vertebrais é reduzida em 35%, também comparada à do “placebo”.

Farmacocinética

- Administração injetável

A biodisponibilidade absoluta da calcitonina de salmão é de cerca de 70% após injeção intramuscular ou subcutânea. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1 hora. Após administração subcutânea, os níveis plasmáticos máximos são obtidos dentro de aproximadamente 23 minutos. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora para a administração intramuscular e 1 a 1,5 hora para a administração subcutânea. A calcitonina de salmão e seus metabólitos são excretados em até 95% pelos rins, sendo a porcentagem do composto original de 2%. O volume de distribuição aparente é de 0,15 - 0,3 L/kg e a ligação às proteínas é da ordem de 30 - 40%.

- Administração intranasal

A biodisponibilidade de Miacalcic® Spray Nasal referente à administração parenteral está entre 3% e 5%. Miacalcic® é absorvido rapidamente através da mucosa nasal e o pico da concentração plasmática é atingido na primeira hora após a administração (média em torno de 10 minutos). A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 20 minutos e não se observou evidência de acúmulo com múltiplas doses. Doses maiores do que as recomendadas resultam em aumento nos níveis sanguíneos (mostrados por aumento na ASC), mas a biodisponibilidade relativa não é aumentada. Como acontece com outros hormônios polipeptídicos, é de pouco valor a monitoração dos níveis plasmáticos da calcitonina de salmão, pois estes não são indicativos de resposta terapêutica. Por isso, a atividade de Miacalcic® deve ser avaliada por parâmetros de eficácia clínica.

Dados de segurança pré-clínicos

Os estudos convencionais de toxicidade, reprodução, mutagenicidade e carcinogenicidade foram realizados em animais de laboratório.

Administração intranasal diária por 26 semanas de um placebo contendo 0,01% de cloreto de benzalcônio ou doses altas de uma formulação de calcitonina contendo 0,01% de cloreto de benzalcônio foi bem tolerada por macacos. Não foram observadas alterações do trato respiratório relacionadas ao tratamento. Cachorros que receberam calcitonina de salmão com 0,01% de cloreto de benzalcônio diário, por administração intranasal, por 4 semanas, não revelaram qualquer achado anormal relevante na cavidade nasal e no trato respiratório superior. Miacalcic® Spray Nasal com 0,01% de cloreto de benzalcônio não alterou a frequência do movimento ciliar nasal de porquinhos-da-índia ou de pacientes com doença de Paget durante 4 semanas e 6 meses de tratamento, respectivamente.

Nos estudos de toxicidade, efeitos ínfimos são atribuídos à ação farmacológica da calcitonina de salmão. A calcitonina de salmão não apresenta potencial embriotóxico, teratogênico e mutagênico. Estudos de toxicidade e carcinogenicidade mostraram que a calcitonina de salmão aumenta a incidência de tumor pituitário em ratos expostos a doses menores que as usadas na clínica. Entretanto, os estudos pré-clínicos, particularmente um estudo de carcinogenicidade em camundongos, em que a exposição máxima foi 7.000 vezes maior do que a dose de 200 UI e cerca de 760 vezes maior do que a dose de 50 UI administrada em seres humanos, sugeriram que a indução de tumor pituitário é específica para ratos. Os dados de segurança pré-clínicos in vivo não demonstram uma associação de tratamento de calcitonina de salmão com neoplasias malignas e não fornecem nenhuma evidência para a progressão do tumor.

Dados clínicos na administração nasal, incluindo pacientes tratados por até 24 meses em estudos com controles pareados, não mostraram nenhuma alteração pituitária. Adicionalmente, os receptores de calcitonina, na glândula pituitária humana, registraram valores reduzidos ou estiveram totalmente ausentes.

Além disso, não há relatos de eventos adversos relacionados a pacientes com tumor pituitário.

Por isso, há evidências suficientes para se concluir que a indução de tumor pituitário é um evento específico para ratos, e que o tumor pituitário em ratos não tem relevância clínica no uso de Miacalcic®.

4. CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à calcitonina sintética de salmão ou a qualquer outro componente das formulações (vide “Reações adversas” e “Composição”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Por ser a calcitonina de salmão um peptídeo, existe a possibilidade de reações alérgicas sistêmicas e reações do tipo alérgica, incluindo casos isolados de choque anafilático em pacientes que estejam recebendo Miacalcic[®]. Devem ser realizados testes cutâneos com solução estéril diluída de Miacalcic[®] solução injetável, antes do tratamento, em pacientes com suspeita de sensibilidade à calcitonina de salmão.

As meta-análises de ensaios clínicos randomizados realizados em pacientes com osteoartrite e osteoporose demonstraram que o uso prolongado de calcitonina está associado com um pequeno aumento, mas estatisticamente significativo, na incidência de neoplasias malignas em comparação com placebo (vide “Reações adversas”). Estas meta-análises demonstraram um aumento na taxa absoluta de ocorrência de doenças malignas para os pacientes tratados com a calcitonina em comparação com o placebo a qual variou entre 0,7% e 2,36%. Diferenças numéricas entre a calcitonina e placebo foram observadas após 6 a 12 meses de terapia. Um mecanismo para esta observação não foi identificado. Os pacientes nestes estudos clínicos foram tratados com formulação oral ou intranasal, entretanto, não se pode excluir um risco aumentado também quando a calcitonina é administrada por um longo período, por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Os benefícios para o paciente individual devem ser cuidadosamente avaliados contra os possíveis riscos (vide “Reações adversas”).

Mulheres com potencial para engravidar

Não há dados para suportar recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar.

Gravidez e amamentação

Como não há experiências documentadas suficientes com Miacalcic[®] em mulheres grávidas ou lactantes, Miacalcic[®] não deve ser administrado a esse grupo de pacientes. Estudos em animais demonstraram que Miacalcic[®] não tem potencial embriotóxico e teratogênico. A calcitonina de salmão não atravessa a barreira placentária em animais. Não se sabe se a calcitonina de salmão é excretada no leite humano; portanto, não se recomenda a amamentação durante o tratamento.

Este medicamento pertence à categoria na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Fertilidade

Não há dados quanto à uma potencial influência do Miacalcic[®] na fertilidade humana.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Não existem dados sobre os efeitos de Miacalcic[®] sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Miacalcic[®] pode causar fadiga, tontura e distúrbios visuais (vide “Reações adversas”) que podem prejudicar a reação do paciente. Os pacientes devem ser alertados de que esses efeitos podem ocorrer, e de que nesse caso, não devem dirigir e/ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de calcitonina e lítio pode levar à redução das concentrações plasmáticas de lítio. A dose de lítio deve ser ajustada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Miacalcic[®] injetável deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Depois de abertas, as ampolas devem ser usadas imediatamente e não devem ser armazenadas, uma vez que não contém conservante.

Miacalcic[®] Spray Nasal deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C) e após aberto, deve ser mantido sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C) e utilizado dentro de um mês. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, Miacalcic[®] Spray Nasal é válido por 1 mês.

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.

Características físicas:

Miacalcic® Spray Nasal é uma solução transparente e incolor.

Miacalcic® Injetável é uma solução clara e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Instruções para uso**

Antes de utilizar Miacalcic® Spray Nasal, leia atentamente as INSTRUÇÕES PARA O USO que se encontram no final da bula.

Os pacientes devem receber do médico ou de um enfermeiro, instruções detalhadas da autoadministração de injeções subcutâneas.

As ampolas de Miacalcic® Solução Injetável devem ser inspecionadas visualmente. Se a solução não estiver límpida e incolor, contiver qualquer partícula, ou se a ampola estiver danificada, não administre a solução.

As ampolas são para uso único. O conteúdo remanescente deve ser descartado. Permita que atinja a temperatura ambiente antes do uso intramuscular ou subcutâneo.

Para todas as indicações

Devido à associação entre a ocorrência de neoplasias com o uso de calcitonina de longo prazo (vide “Advertências e precauções”), a duração do tratamento para todas as indicações deve ser limitada ao menor período de tempo possível e com a menor dose eficaz.

Osteoporose

- Forma injetável: A dose recomendada é de 50 UI ao dia ou 100 UI ao dia ou a cada dois dias, por injeção subcutânea ou intramuscular, dependendo da gravidade da doença.

- Spray nasal: Recomenda-se administrar Miacalcic® Spray Nasal alternando-se as narinas em cada aplicação. A dose recomendada do spray nasal para o tratamento da osteoporose é 200 UI ao dia.

Recomenda-se que Miacalcic® seja acompanhado de ingestão adequada de cálcio e vitamina D para prevenir a perda progressiva de massa óssea.

Dor óssea associada com osteólise e/ou osteopenia

A posologia deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais.

O tratamento pode durar vários dias até que o efeito analgésico se desenvolva completamente. Na terapia contínua, a posologia diária inicial geralmente pode ser reduzida e/ou o intervalo entre as administrações pode ser prolongado.

- Forma injetável: A dose recomendada é de 100 - 200 UI ao dia por infusão intravenosa lenta em solução salina fisiológica ou por injeção subcutânea ou intramuscular, em doses divididas ao longo do dia, até se obter resposta satisfatória;

- Spray nasal: Recomenda-se administrar Miacalcic® Spray Nasal alternando-se as narinas em cada aplicação.

Recomenda-se a administração de 200-400 UI ao dia. Pode-se administrar até 200 UI como dose única; quando for necessária posologia mais alta, esta deve ser dada em doses divididas.

Doença de Paget

A duração do tratamento depende da indicação terapêutica e da resposta do paciente. A posologia deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais.

O tratamento com o Miacalcic® reduz acentuadamente a fosfatase alcalina sérica e a excreção da hidroxiprolina, levando-as frequentemente a níveis normais. No entanto, em casos raros, os níveis da fosfatase alcalina e o da excreção urinária da hidroxiprolina podem subir após uma queda inicial; o médico deve então julgar, a partir do quadro clínico, se o tratamento deve ser descontinuado e quando deve ser recommçado.

Distúrbios do metabolismo ósseo podem voltar a ocorrer um mês ou alguns meses após a interrupção do tratamento, necessitando de um novo ciclo de tratamento com Miacalcic®.

- Forma injetável: A dose recomendada é de 100 UI ao dia ou a cada dois dias por injeção subcutânea ou intramuscular;

- Spray nasal: Recomenda-se administrar Miacalcic® Spray Nasal alternando-se as narinas em cada aplicação. Recomenda-se a administração de 200 UI ao dia, em doses únicas ou em doses divididas. Em alguns casos, podem ser necessárias 400 UI em doses divididas no início da terapia.

Hipercalcemia

(somente para a forma injetável)

- Tratamento emergencial das crises hipercalcêmicas

Deve-se preferir a infusão intravenosa no tratamento das emergências ou de outras afecções graves, pois é o método de administração mais eficaz.

A dose recomendada é de 5 a 10 UI por quilo de peso corpóreo ao dia, por infusão intravenosa, em 500 mL de solução salina fisiológica, durante pelo menos seis horas, ou por injeção intravenosa lenta, em 2 a 4 doses divididas ao longo do dia.

- Tratamento nos estados hipercalcêmicos crônicos

A dose recomendada é de 5 a 10 UI por quilo de peso corpóreo ao dia, por injeção subcutânea ou intramuscular, em dose única ou em duas doses divididas. O tratamento deve ser ajustado de acordo com a resposta clínica e bioquímica do paciente. Se o volume de Miacalcic® a ser injetado exceder 2 mL, a administração intramuscular é preferível e múltiplos locais de injeção devem ser usados.

Distrofia Sintomática Reflexa

O diagnóstico precoce de distrofia sintomática reflexa é essencial e o tratamento deve ser iniciado logo que o diagnóstico seja confirmado.

- Forma injetável: A dose recomendada é de 100 UI ao dia por injeção subcutânea ou intramuscular, durante 2 - 4 semanas. 100 UI a cada dois dias podem ser administrados a seguir, durante até 6 semanas, dependendo do progresso clínico;

- Spray nasal: Recomenda-se administrar Miacalcic® Spray Nasal alternando-se as narinas em cada aplicação. Recomenda-se a administração de 200 UI ao dia em dose única, por um período de 2 - 4 semanas. 200 UI a cada dois dias podem ser administrados a seguir, durante até 6 semanas, dependendo do progresso clínico.

Desenvolvimento de anticorpos

Podem-se desenvolver anticorpos às calcitoninas nos pacientes em terapia prolongada; entretanto, a eficácia clínica geralmente não é afetada. Fenômenos de defesa que ocorrem principalmente em pacientes com doença de Paget em terapia prolongada podem ser causados pela saturação dos sítios de ligação e, aparentemente, não se relacionam com o desenvolvimento de anticorpos. Após uma interrupção do tratamento, a resposta terapêutica ao Miacalcic® é restaurada.

Populações Especiais

- Insuficiência renal: Não há evidências de redução da tolerância ou necessidade de ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal, embora estudos formais para esta população específica de pacientes não tenham sido conduzidos.

- Insuficiência hepática: Não há evidências de redução da tolerância ou necessidade de ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal, embora estudos formais para esta população específica de pacientes não tenham sido conduzidos.

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos): A experiência em crianças é limitada. Portanto, não se recomenda o uso de Miacalcic® neste grupo de pacientes.

- Pacientes geriátricos (acima de 65 anos): A experiência do uso de Miacalcic® em pacientes idosos não apresentou evidências de redução da tolerância ou necessidade de ajuste posológico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Administração injetável

Náusea, vômito, rubor e tontura são dose-dependentes e são mais frequentes após a administração intravenosa do que após a administração intramuscular ou subcutânea. Poliúria e calafrios geralmente desaparecem espontaneamente e, em alguns poucos casos, é necessária a redução temporária da dose.

Administração intranasal

Efeitos adversos locais são geralmente leves (aproximadamente 80% dos relatos) e requerem descontinuação do tratamento em menos de 5% dos casos.

Administração injetável e intranasal

As reações adversas de diversas fontes, incluindo ensaios clínicos e experiências pós-comercialização (Tabela 1) estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de órgãos, as reações adversas estão ordenadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$), desconhecido (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 – Reações adversas reportadas de diversas fontes, incluindo ensaios clínicos e experiências pós-comercialização

Distúrbios do sistema imunológico	
Raro:	Hipersensibilidade
Muito raro:	Anafilaxia e reações anafilactoides, choque anafilático
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Desconhecido:	Hipocalcemia
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Dor de cabeça, tontura, disgeusia
Desconhecido:	Tremor
Distúrbios oculares	
Incomum:	deficiência visual
Distúrbios vasculares	
Comum:	Rubor
Incomum:	Hipertensão
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal (apenas spray nasal)	
Muito comum:	Desconforto nasal, congestão nasal, edema nasal, espirro, rinite, secreta nasal, rinite alérgica, irritação nasal, odor nasal, eritema da mucosa nasal, escoriação da mucosa
Comum:	Epistaxe, sinusite, rinite ulcerativa, faringite
Incomum:	Tosse
Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	Náusea, diarreia, dor abdominal
Incomum:	Vômito
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	
Raro:	Rash generalizado
Desconhecido:	Urticária (apenas solução injetável)
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo	
Comum:	Artralgia
Incomum:	Dor musculoesquelética
Distúrbios renais e urinários (apenas injetável)	
Raro:	Poliúria
Distúrbios gerais e condição do local de administração	
Comum:	Fadiga
Incomum:	Sintomas semelhantes à gripe, edema facial, de extremidades e generalizado
Raro:	Reação no local de injeção (apenas solução injetável), prurido

As meta-análises de estudos clínicos controlados e randomizados realizados em pacientes com osteoartrite e osteoporose demonstraram que o uso prolongado de calcitonina está associado com um pequeno aumento, mas estatisticamente significativo, na incidência de neoplasias malignas em comparação com placebo. Um mecanismo para esta observação não foi identificado (vide “Advertências e precauções”).

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

10. SUPERDOSE

Náusea, vômito, rubor e tontura são reações dependentes da dose quando se administra Miacalcic® por via parenteral. Náusea e vômito ocorreram após a administração de Miacalcic® na superdose parenteral, mas reações adversas graves devido a superdose, até agora não foram relatadas.

Portanto, também é esperado que essas reações ocorram em casos de superdose com Miacalcic® Spray Nasal.

Entretanto, a administração de até 1.600 UI em uma única dose e de até 800 UI por dia, durante três dias, não causou reações adversas graves. Casos isolados de superdose foram relatados.

O tratamento deve ser sintomático.

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

Dizeres legais

MS – 1.0068.0050

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Miacalcic® Spray Nasal 200 UI

Fabricado por: Delpharm Huningue S.A.S. - Huningue - França

Miacalcic® Solução Injetável

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 01.07.14

Tracking number spray nasal: 2014-PSB/GLC-0697-s

Tracking number solução injetável: 2014-PSB/GLC-0696-s

VPS3

MIALCALCIC® 200 UI
INSTRUÇÕES PARA USO**SPRAY NASAL COM INDICADOR DE DOSE**

Miacalcic® Spray Nasal deve ser administrado somente nas narinas. Você deve alternar entre cada narina a cada aplicação de Miacalcic®.

Miacalcic® Spray Nasal deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C) e após aberto, deve ser mantido sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Após a primeira administração, deve ser utilizado dentro de um mês. Miacalcic® Spray Nasal estava armazenado na geladeira. Antes de utilizar o medicamento, você deve deixar que o spray alcance a temperatura ambiente.

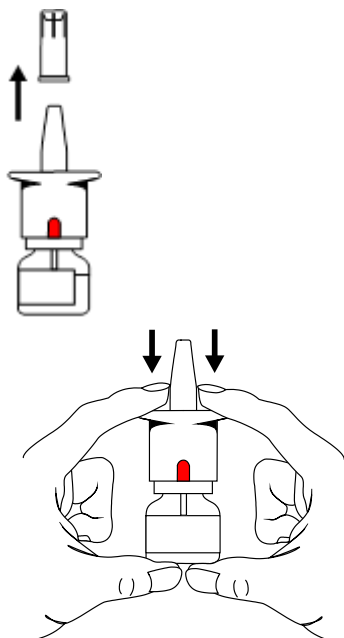
Leia atentamente as instruções para que você saiba como usar o Spray Nasal. Estas instruções irão informá-lo sobre:

- As diferentes partes do spray nasal;
 - Como preparar um novo spray nasal para uso;
 - Usando o spray nasal;
 - Caso o mecanismo do spray fique bloqueado, isso pode ser resolvido pelo pressionamento firme da bomba para baixo. Não tente desbloqueá-lo utilizando um objeto pontiagudo, pois isso pode danificá-lo.
- Se você achar que o seu spray nasal não está funcionando adequadamente, leve-o de volta ao farmacêutico. Nunca tente consertar o spray nasal por si só ou desmontá-lo, pois isso pode afetar a dose a ser liberada;
- Sempre siga as orientações do seu médico, respeitando cuidadosamente a posologia;
 - Mantenha estas instruções guardadas para que você possa lê-las novamente.

Preparando um novo frasco de spray nasal para uso

NUNCA agite o frasco do spray nasal, pois isso pode conduzir a formação de bolhas de ar, que podem afetar a dose a ser liberada.

Em um frasco novo de spray nasal o indicador de doses está indicando a cor vermelha.



Primeiro, retire a tampa de proteção.

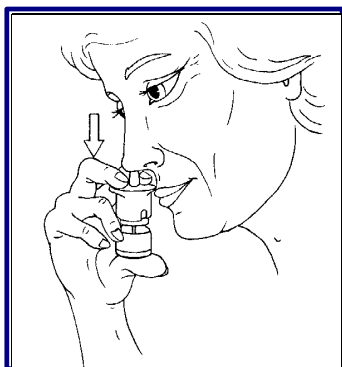
Segure o spray nasal na posição vertical com uma ou as duas mãos e acione firmemente o pulverizador por três vezes, até que apareça a cor verde no indicador de doses.

IMPORTANTE: a cor verde indica que o frasco está pronto para uso.

Este procedimento prepara o novo spray pela liberação do ar do tubo. Você só precisará realizar este procedimento uma única vez, quando iniciar o uso de um novo spray.

Não se preocupe se uma pequena quantidade da solução do spray for liberada, pois isso é normal.

Utilizando o spray nasal



Com a capa de proteção removida, incline levemente a sua cabeça para frente e introduza o nebulizador verticalmente em uma das narinas. Pressione o dispositivo uma única vez. Remova o spray nasal da narina e inspire profundamente para auxiliar a manter a solução no seu nariz.

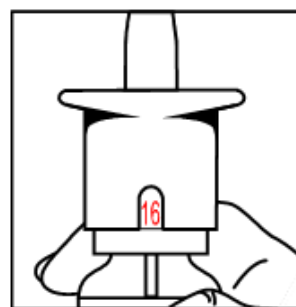
Caso o médico tenha prescrito duas aplicações diárias, proceda da mesma forma na outra narina.

Após o uso, limpe o bocal do nebulizador com um pano seco e recoloque a tampa protetora.

Cheragem do contador:

Toda vez que o spray nasal for utilizado, o número da janela do contador de doses se alterará. O número descrito informa quantas pulverizações foram realizadas. O spray nasal garante a liberação de 14 doses. Você poderá ser capaz de obter 2 doses extras.

Quando aparecer no indicador de doses o número 16, isso indica que 16 pulverizações foram realizadas e que o spray nasal acabou. Você pode notar uma pequena quantidade de líquido remanescente no frasco, mas isso é normal.



Caso você não esteja seguro de como utilizar o spray nasal, solicite auxílio ao seu médico ou farmacêutico.

OBSERVAÇÕES:

Caso você apresente resfriado comum ou mesmo uma crise aguda de rinite, Miacalcic® 200 UI Spray Nasal, com indicador de doses, poderá ser administrado sem nenhum risco, bastando para isso que você assoe o nariz antes da aplicação do produto.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2014	0223963149	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2014	0223963149	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2014	- Dizeres Legais	VP2	- 100 UI SOL INJ CT 5 AMP VD INC X 1 ML - 200 UI / DOSE SOL NAS CT FR VD INC NEB x 2 ML
							- Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Posologia e Modo de Usar - Dizeres Legais	VPS2	- 100 UI SOL INJ CT 5 AMP VD INC X 1 ML - 200 UI / DOSE SOL NAS CT FR VD INC NEB x 2 ML
30/07/2014	-	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/07/2014	-	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/07/2014	- Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP3	- 100 UI SOL INJ CT 5 AMP VD INC X 1 ML - 200 UI / DOSE SOL NAS CT FR VD INC NEB x 2 ML
							- Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações Adversas	VPS3	- 100 UI SOL INJ CT 5 AMP VD INC X 1 ML - 200 UI / DOSE SOL NAS CT FR VD INC NEB x 2 ML