

Sigmacalcidol

EMS Sigma Pharma LTDA

Cápsula gelatinosa mole

0,25 mcg/cápsula e 1,00 mcg/cápsula

Sigmacalcidol®
alfacalcidol

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Sigmacalcidol®
alfacalcidol

APRESENTAÇÕES

Cápsula gelatinosa mole 0,25 mcg/cápsula: Caixa com 30 ou 100 cápsulas.
Cápsula gelatinosa mole 1 mcg/cápsula: Caixa com 30 ou 100 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 0,25 mcg contém:

alfacalcidol.....0,25 mcg

Excipientes: butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, acetato de racealfatocoferol, ácido cítrico anidro, álcool etílico, óleo de amendoim.

Composição da cápsula: glicerol, gelatina, metilparabeno, propilparabeno, corante vermelho, água purificada.

Cada cápsula de 1 mcg contém:

alfacalcidol.....1,00 mcg

Excipientes: butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, acetato de racealfatocoferol, ácido cítrico anidro, álcool etílico, óleo de amendoim.

Composição da cápsula: glicerol, gelatina, metilparabeno, propilparabeno, corante amarelo crepúsculo, corante amarelo quinoleína, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sigmacalcidol® é indicado no tratamento de doenças relacionadas com a disfunção do metabolismo de cálcio devido à diminuição da 1-alfa-hidroxilação, como ocorre na insuficiência renal, em outros distúrbios associados com a resistência à vitamina D e na má absorção de cálcio da osteoporose.

As indicações são:

- Osteoporose;
- Osteodistrofia renal (doença óssea renal ou raquitismo renal);
- Hipoparatiroidismo;
- Hiperparatiroidismo (com doença óssea);
- Raquitismo e osteomalácia nutricional e má absorvtiva;
- Raquitismo e osteomalácia hipofosfatêmica resistente à vitamina;
- Raquitismo e osteomalácia pseudo-deficiente (tipo I, D-dependente).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo de metanálise, foi realizado uma atualização baseada em evidência quantitativa que resume a eficácia dos metabólitos da Vitamina D – alfacalcidol e calcitriol na densidade mineral óssea e na taxa de fraturas. O trabalho concluiu que os D-hormônios (DH) reduziram significativamente os índices de fratura global. Dados demonstraram a eficácia de DH na perda óssea e prevenção de fraturas em pacientes não expostos aos corticosteróides (CS) e na perda óssea em pacientes expostos ao CS, à luz das evidências científicas mais confiáveis. Sua eficácia na redução do número de fraturas em pacientes expostos a CS continua a ser determinada.¹ Outro estudo relata a eficácia de alfacalcidol na osteoporose. Foi feito em 50 pacientes com artrite reumatóide (AR). No estudo, 30 pacientes com AR receberam 0,75-1,0 mcg / dia de alfacalcidol durante 12 meses enquanto 20 pacientes com AR não receberam a droga. Foi verificada a densidade mineral do tecido ósseo (MD) da região proximal do fêmur e da coluna lombar utilizando absorciometria dupla de raios-X no início do tratamento e 12 meses depois. Foi estabelecido que alfacalcidol estabiliza MD do colo do fêmur e da coluna lombar. Um aumento MD significativo foi observado nas áreas do fêmur proximal, onde o tecido ósseo cortical prevalece.²

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da pulsoterapia oral de altas doses de alfacalcidol (1 alfa (OH) D3) em hiperparatiroidismo secundário. Foram administradas doses de 5,0-7,0 microgramas (0,1 microgramas/bm) a 16 pacientes de hemodiálise, com elevação dos níveis séricos de 4 a 9 vezes PTHi. Os níveis séricos de PTHi foram medidos a cada 3 meses do tratamento. Após três primeiros meses de tratamento com os níveis séricos de PTHi diminuíram em oito pacientes. Foi concluído pelo estudo que a pulsoterapia do alfa-1-oral (OH) D3 é eficaz para a supressão da atividade da paratireóide nos pacientes com hiperparatiroidismo grave.³

¹Richy, F. et al. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.*, 15(4):301-10, 2004 Apr.

²Gukasian D.A., et al. Effects of alphacalcidol on mineral density of bone tissue in patients with rheumatoid arthritis. *Klin Med (Mosk)*;79(9):47-50, 2001.

³Switalski M, et al. Evaluation of the treatment efficacy of secondary hyperparathyroidism with oral pulse doses of alphacalcidol, *Pol Arch Med Wewn*;98(10):358-65, 1997 Oct.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Sigmacalcidol® tem o efeito terapêutico previsto de promover uma melhora no metabolismo do cálcio. O alfacalcidol (1-alfa-hidroxivitamina D₃ ou 1-alfa OH D₃) sofre uma rápida conversão hepática para 1,25-diidroxivitamina D₃ [1,25 (OH)₂ D₃], metabólito da vitamina D₃, que age como regulador do metabolismo de cálcio e fosfato. Devido a essa rápida conversão, os efeitos terapêuticos do alfacalcidol são, virtualmente, os mesmos que aqueles da 1,25-diidroxivitamina D₃ (calcitriol).

Os efeitos principais são:

- aumentar os níveis de 1,25-diidroxivitamina D₃ circulantes e, consequentemente, aumentar a absorção intestinal de cálcio e fosfato;
- promover mineralização óssea;
- diminuir os níveis de hormônio paratireoidiano do plasma, bem como, diminuir a reabsorção óssea, com o alívio de dores ósseas e musculares.

Quando a 1-alfa-hidroxilação nos rins está prejudicada, a produção endógena de 1,25-diidroxivitamina D₃ está reduzida. Esse fato contribui para o distúrbio no metabolismo mineral encontrado em inúmeras doenças, incluindo doenças ósseas renais, hipoparatireoidismo e raquitismo vitamina D-dependente.

Essas doenças que necessitam de altas doses de vitamina D para sua correção irão responder a pequenas doses de alfalcacildol que não depende do processo de 1-alfa- hidroxilação renal. Adicionalmente, o tratamento com Sigmacalcidol® na má absorção de cálcio associada com a pós-menopausa senil ou osteoporose induzida por esteróide, melhora o balanço negativo de cálcio desses pacientes. Quanto mais positivo for o balanço de cálcio produzido pelo tratamento com Sigmacalcidol® em pacientes osteoporóticos, menores serão as perdas ósseas e as taxas de fraturas ósseas.

Quando se usa vitamina D, a alta dosagem e o tempo de resposta terapêutica variado podem acarretar em hipercalcemia, que pode demorar muitas semanas, às vezes meses, para se reverter. Com alfalcacildol, o começo da resposta terapêutica é mais rápido, requer menor dosagem, e, caso ocorra hipercalcemia, ela pode ser revertida interrompendo-se o tratamento por alguns dias.

FARMACOCINÉTICA:

O alfalcacildol é um precursor sintético do calcitriol. Ele passa por uma 25-hidroxilação no fígado produzindo o metabólito ativo da vitamina D - calcitriol. Sabe-se que esta transformação ocorre *in vivo* em humanos. Desse modo, alfalcacildol pode ser considerado como uma pró-droga do calcitriol. O alfalcacildol é totalmente convertido para calcitriol. O alfalcacildol provê uma fonte mais eficaz de calcitriol para a corrente sanguínea. Como o alfalcacildol requer uma 25-hidroxilação hepática, ele provavelmente provê uma produção contínua de calcitriol, comparado com as largas flutuações das concentrações plasmáticas e teciduais de calcitriol, que provavelmente ocorre seguindo doses diárias de 1,25 (OH)₂ D₃. A conversão do alfalcacildol para calcitriol não é afetada por doença hepática. Doenças hepáticas como a cirrose alcoólica e/ou pós-necrótica ou doença hepática crônica, não afetam a 25-hidroxilação hepática. Desse modo, os pacientes com as doenças acima mencionadas podem receber completamente os benefícios do tratamento com alfalcacildol.

Como alfalcacildol pode ser considerado uma pró-droga do calcitriol, após sua 25-hidroxilação no fígado, se transformando em calcitriol livre no sangue, a farmacocinética que será relatada é a do calcitriol. Absorção: O calcitriol é rapidamente absorvido pelo intestino. Após administração oral de doses de 0,25 a 1,0 mcg, concentrações séricas máximas são alcançadas em seis horas. Após administração múltipla, níveis séricos de calcitriol atingem um estado de equilíbrio dinâmico em 7 dias, em relação à dose de calcitriol administrada.

Distribuição: Após administração de dose oral única de 0,5 mcg de 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 $50,0 \pm 7,0$ após oito horas, para $44 \pm 4,6$ pg/mL , após doze horas e para $41,5 \pm 5,1$ pg/mL após 24 horas. Durante a passagem pela corrente sanguínea, o calcitriol e outros metabólitos da vitamina D ligam-se às proteínas plasmáticas específicas. Há necessidade de cuidados especiais, visto que o calcitriol passa da corrente sanguínea da mãe para a corrente sanguínea do feto e para o leite materno.

Metabolismo: Diversos metabólitos do calcitriol, cada um exercendo diferentes atividades da vitamina D, foram identificados: 1À, 25-diidroxi-24-oxo-colecalciferol, 1À, 23,25-tridroxi-24-oxo-colecalciferol, 1À, 24R,25-tridroxcolecalciferol, 1À, 25R,26-diidroxcolecalciferol-26,23S-lactona, 1À, 25S, 26-tridroxcolecalciferol, 1À, 25-diidroxi-23-oxo-colecalciferol, 1À, 25R,26-tridroxi-23-oxo-colecalciferol e 1À-hidroxi-23-carboxi-24, 25,26,27-tetranorcolecalciferol.

Eliminação: A meia-vida de eliminação de calcitriol no soro é de três a seis horas.

No entanto, o efeito farmacológico de uma dose única de calcitriol dura de três a cinco dias. O calcitriol é excretado pela bile e está sujeito à circulação êntero-hepática. Após administração intravenosa de calcitriol marcado radioativamente a pacientes saudáveis, cerca de 27% da radioatividade é detectada nas fezes e cerca de 7% na urina, em 24 horas. No sexto dia após administração intravenosa de calcitriol radioativo, a excreção cumulativa de radioatividade representou uma média de 16% na urina e 49% nas fezes, respectivamente.

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 está prolongado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O alfalcacildol é contraindicado nos seguintes casos:

- hipercalcemia;
- hiperfosfatemia (exceto quando ocorre hipoparatireoidismo);
- hipermagnesemia.

O alfalcacildol não deve ser administrado em pacientes com evidência de toxicidade à vitamina D ou conhecida hipersensibilidade aos efeitos da vitamina D ou a qualquer um de seus análogos.

Também não deve ser administrado em pacientes com conhecida hipercalcemia associada à sarcoidose, hipervitaminose D, estados de má absorção, arteriosclerose obliterante, pedra nos rins, calcificação metastática e Sarcoidoses

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O alfalcacildol aumenta as absorções intestinais de cálcio e fosfato, cujos níveis séricos devem ser monitorados, particularmente, em pacientes com problemas renais. Durante o tratamento com alfalcacildol, os níveis de cálcio no plasma e na urina (coleta em 24 horas) devem ser determinados pelo menos a cada três meses. O alfalcacildol só deve ser prescrito quando for possível fazer a monitoração dos níveis de cálcio ou de outros parâmetros bioquímicos sobre uma base regular.

Para pacientes em diálise, níveis séricos de cálcio, fósforo, magnésio e fosfatase alcalina devem ser determinados periodicamente. Para os pacientes com hipoparatireoidismo, níveis séricos de cálcio, fósforo e cálcio na urina (coleta em 24 horas) devem ser determinados periodicamente. Para os pacientes pré-diálise, níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina e PTH intacto (PTHi) devem ser determinados inicialmente. Depois disso, níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e creatina devem ser determinados mensalmente por um período de 6 meses e, então, determinado periodicamente. PTH intacto (PTHi) deve ser determinado periodicamente a cada 3-4 meses, no horário de visitas. Durante o período de titulação do tratamento com Sigmacalcidol® níveis séricos de cálcio devem ser verificados pelo menos duas vezes por semana

O alfalcacildol deve ser administrado com cautela em pacientes com hipercaliúria, especialmente naqueles com histórico de cálculo renal.

O alfacalcidol deve ser administrado com cautela também em pacientes imobilizados, por exemplo, aqueles que se submeteram à cirurgia, pois estão particularmente expostos ao risco de hipercalcemia.

Nos pacientes com função renal normal, a hipercalcemia crônica pode estar associada com um aumento na creatinina sérica. Enquanto isso geralmente é reversível, é importante nesses pacientes prestar muita atenção aos fatores que podem conduzir à hipercalcemia. A terapia com Sigmocalcidol® deve sempre ser iniciada com a menor dose possível de acordo com a indicação terapêutica e não deve ser aumentada sem monitoramento cuidadoso dos níveis séricos de cálcio. Uma estimativa da ingestão diária de cálcio na dieta deve ser feita e o consumo ajustado, quando indicado. Pacientes com função renal normal devem evitar a desidratação. A ingestão adequada de líquidos deve ser mantida.

Se há uma evidência bioquímica de restauração óssea (por exemplo: os níveis de fosfatase alcalina retornam ao normal), pode-se desenvolver hipercalcemia se a dose de Sigmocalcidol® não for diminuída adequadamente. Se ocorrer hipercalcemia ou hipercalciúria, isso pode ser corrigido rapidamente, interrompendo-se o tratamento com o medicamento e com suplementos de cálcio até o nível plasmático de cálcio retornar ao normal, usualmente em uma semana. Sigmocalcidol® pode, então, ser reintroduzido com metade da última dose usada.

Carcinogênese, mutagênese, reprodução:

Os estudos a longo prazo nos animais não tem sido realizados para avaliar o potencial carcinogênico de calcitriol cuja pró-droga é o alfacalcidol. O calcitriol não é mutagênico *in vitro* no teste de Ames, nem é genotóxico *in vivo* no ensaio de micronúcleo do rato.

Não houve efeito significativo do calcitriol sobre a fertilidade e/ou desempenho reprodutivo geral em que foram observados em um estudo de segmento I em ratos em doses de até 0,3 mcg / kg (aproximadamente 3 vezes a dose máxima recomendada baseada na área de superfície corporal).

Teratogenicidade na gravidez, efeitos na gravidez:

Foi encontrada teratogenicidade em coelhos quando calcitriol cuja pró-droga é o alfacalcidol foi administrado em doses de 0,08 e 0,3 mcg / kg (aproximadamente 2 e 6 vezes a dose máxima recomendada baseada em mg/m²). Todos os 15 fetos em 3 litros nestas doses mostraram anormalidades externas e esqueléticas. No entanto, nenhum dos outros 23 litros (156 fetos) apresentou anormalidades esqueléticas e externas em comparação com os controles.

Os estudos de teratogenicidade em ratos com doses até 0,45 mcg / kg (aproximadamente 5 vezes a dose máxima recomendada baseada em mg/m²) não mostraram nenhuma evidência de potencial teratogênico. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O calcitriol deve ser usado durante a gravidez somente se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto.

Efeitos não teratogênicos:

No coelho, doses de 0,3 mcg / kg / dia (cerca de 6 vezes a dose máxima recomendada baseada na área de superfície), administrada em dias 7-18 da gestação e resultou em 19% a mortalidade materna, uma diminuição no peso corporal médio fetal e um número reduzido de recém-nascidos sobreviveu até 24 horas. Um estudo sobre o desenvolvimento perinatal e pós-natal em ratos resultou em hipercalcemia na prole quando foi administrado calcitriol cuja pró-droga é o alfacalcidol em doses de 0,08 ou 0,3 mcg / kg / dia (aproximadamente 1 e 3 vezes a dose máxima recomendada baseada em mg/m²), hipercalcemia e hipofosfatemia quando foi dado calcitriol na dose de 0,08 ou 0,3 mcg / kg / dia. Em outro estudo realizado em ratos, ganho de peso materno foi ligeiramente reduzido com uma dose de 0,3 mcg / kg / dia (aproximadamente 3 vezes a dose máxima recomendada baseada em mg/m²) administrado em dias 7-15 da gestação. A prole de uma mulher quando foi administrado de 17 mcg / dia para 36 mcg / dia de calcitriol (cerca de 17-36 vezes a dose máxima recomendada), durante a gravidez, houve manifestação de hipercalcemia suave nos primeiros dois dias de vida, que retornou ao normal em três dias.

Gravidez e Lactação: Não há evidências suficientes que assegurem a segurança do uso de alfacalcidol na gravidez, apesar de estar sendo utilizado por muitos anos, sem nenhum efeito adverso aparente. Estudos em animais não revelaram nenhum risco, porém, como ocorre com todas as drogas, alfacalcidol só deve ser usado durante a gravidez, se o tratamento for essencial e não houver melhor alternativa disponível.

Apesar de não estar definitivamente estabelecido, parece que níveis de 1,25- diidroxivitamina D₃ podem ser encontrados no leite materno, em mulheres tratadas com alfacalcidol. Isso pode influenciar o metabolismo de cálcio do lactante e a descontinuação da amamentação deve ser considerada.

Categoria de risco B: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Pacientes idosos:

Estudos clínicos não incluíram quantidade suficiente de pacientes com mais de 65 anos e não determinaram se estes respondem diferentemente em relação aos mais novos. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre os pacientes idosos e mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, geralmente começando na parte de baixo da escala de dose, refletindo a frequência maior da função hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou outra terapia de droga.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- alfacalcidol/glicosídeos digitálicos: para pacientes em tratamento com preparações digitálicas, hipercalcemia pode precipitar arritmias cardíacas. Pacientes utilizando digitálicos concomitantemente com alfacalcidol devem ser bem monitorados;

- alfacalcidol/barbitúricos/drogas anticonvulsivantes enzima-indutores: pacientes utilizando barbitúricos ou outros anticonvulsivantes enzima-indutores, podem necessitar de uma dosagem elevada de Sigmocalcidol® para produzir o efeito desejado já que a metabolização dessas drogas pelo fígado pode inibir a metabolização do alfacalcidol devido à competição por sistemas enzimáticos;

- alfacalcidol/drogas que afetem a absorção intestinal: a absorção de alfacalcidol pode ser prejudicada pelo uso de óleo mineral (uso prolongado), colestiramina, colestipol, sucralfato ou grandes quantidades de antiácidos à base de alumínio. Pode ser necessária uma dosagem maior de alfacalcidol para obter o efeito desejado;

- alfacalcidol/magnésio: deve-se ter cautela quanto ao uso de antiácidos à base de magnésio ou laxativos em pacientes que tomam alfacalcidol e que estão com Insuficiência renal crônica, em tratamento dialítico. Pode ocorrer hipermagnesemia;

- alfacalcidol/cálcio/tiazidas: o risco de hipercalcemia aumenta em pacientes que tomam preparações que contêm cálcio ou diuréticos tiazídicos, concomitantemente com alfacalcidol em função da diminuição da excreção de cálcio na urina. Por isso, algumas precauções devem ser tomadas quando a administração concomitante é necessária.

- alfacalcidol/cetoconazol: O cetoconazol pode inibir tanto as enzimas de síntese e catabolismo de calcitriol, cuja pró-droga é o alfacalcidol. Reduções nas concentrações séricas de calcitriol endógeno foram observadas após a administração de 300 mg / dia para 1200 mg / dia de cetoconazol por semana para homens saudáveis. No entanto, estudos *in vivo* da interação de droga do cetoconazol com calcitriol não foram investigados.

- alfacalcidol, vitamina D e análogos/corticosteróides: Há relação de antagonismo funcional existente entre análogos de vitamina D, que promovem a absorção de cálcio, e corticosteróides, que inibem a absorção de cálcio.

- alfacalcidol/agentes que transportam fosfato: alfacalcidol também tem um efeito sobre o transporte de fosfato no intestino, rins e ossos, a dosagem de agentes de ligação de fosfato deve ser regulada de acordo com a concentração sérica de fosfato.

- alfacalcidol/suplementos de cálcio: suplementos de cálcio e ingestão sem controle de outras preparações que contenham cálcio devem ser evitadas.

- alfacalcidol/vitamina D e derivados: o alfacalcidol é um potente derivado da vitamina D. Doses farmacológicas de vitamina D e de seus derivados não devem ser administradas durante o tratamento com alfacalcidol devido à possibilidade de efeitos aditivos e aumento de risco de hipercalcemia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. O prazo de validade do produto é de 24 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.

A cápsula gelatinosa mole de 0,25 mcg de Sigmocalcidol® é vermelha, translúcida e oval.
A cápsula gelatinosa mole de 1,00 mcg de Sigmocalcidol® é laranja, translúcida e oval.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem e administração de Sigmocalcidol® devem ser ajustadas de acordo com as recomendações que se seguem. A dosagem inicial para todas as indicações, com exceção da osteoporose, é de:

Dosagem inicial	
Adultos	1 mcg ao dia
Pacientes idosos	0,5 mcg ao dia
Osteoporose	0,5 mcg ao dia

A dosagem, subsequentemente, pode ser ajustada a fim de evitar hipercalcemia, de acordo com a resposta bioquímica. Os níveis de cálcio (preferencialmente corrigidos por ligação protéica) devem ser inicialmente, medidos semanalmente. A dose de Sigmocalcidol® pode ser aumentada por incrementos de 0,25 a 0,5 mcg/dia. A maioria dos adultos tem respostas com doses de 1 até 3 mcg/dia. Uma vez que a dose é estabelecida, os níveis de cálcio devem ser medidos a cada 2 a 4 semanas.

Em pacientes com osteomalácia a não normalização rápida do cálcio sérico não justifica um aumento na dosagem. Outros indicadores de resposta como nível plasmático de fosfatase alcalina podem ser critérios mais úteis para o ajuste da dose.

Indicadores de resposta, em adição ao cálcio plasmático, podem incluir: uma progressiva redução da fosfatase alcalina e nível de hormônio da paratireóide, um aumento na excreção urinária de cálcio em pacientes com insuficiência renal e melhora radiográfica e histológica óssea. Quando há evidência bioquímica ou radiográfica de restauração óssea (ou no hipoparatireoidismo quando os níveis de cálcio ficam normais), a dose necessária para manutenção geralmente diminui para 0,25 a 2 mcg/dia.

Caso ocorra hipercalcemia, deve-se parar o uso com Sigmocalcidol® até que o nível plasmático de cálcio volte ao normal (normalmente uma semana) e, então, reiniciado o tratamento com metade da dosagem anterior.

Doença óssea renal (osteodistrofia renal): pacientes com altos níveis plasmáticos de cálcio podem ter hiperparatireoidismo autônomo. Nesta situação, eles podem não responder ao alfacalcidol e outras medidas terapêuticas podem ser indicadas. Em pacientes com doença renal crônica, é particularmente importante checar frequentemente o cálcio plasmático porque hipercalcemia prolongada pode prejudicar ainda mais a função renal.

Antes e durante o tratamento com Sigmocalcidol®, o uso de agentes ligantes de fosfato para prevenir a hiperfosfatemia, deve também ser considerado.

Hipoparatireoidismo: níveis plasmáticos baixos de cálcio podem ser perigosos e devem ser restaurados ao normal, isso ocorre mais rapidamente com o alfacalcidol que com vitamina D. A hipocalcemia severa é corrigida mais rapidamente com altas doses de Sigmocalcidol® (por exemplo 3-5 mcg), junto com suplementos de cálcio.

Hiperparatireoidismo: em pacientes necessitando de cirurgia por hiperparatireoidismo primário ou terciário, tratamento pré-operatório com Sigmocalcidol® por 2-3 semanas pode reduzir as dores ósseas e miopia sem agravamento da hipercalcemia. Para diminuir o risco de hipocalcemia pós-operatório, Sigmocalcidol® deve ser continuado até o nível plasmático de fosfatase alcalina voltar ao normal ou até que ocorra hipercalcemia.

Raquitismo e osteomalácia nutricional e má absorptiva: osteomalácia proveniente de má absorção que responde a altas doses de vitamina D via IM ou IV, irá responder a doses pequenas de Sigmocalcidol® via oral. Raquitismo e osteomalácia nutricionais podem ser rapidamente curados com Sigmocalcidol®.

Raquitismo e osteomalácia hipofosfatêmica vitamina D-resistente: doses normais de Sigmocalcidol® rapidamente aliviam a miopia, quando presente e aumentam a retenção de cálcio e fosfato. Alguns pacientes podem necessitar de suplementação de fosfato. Nem altas doses de vitamina D, nem de suplementos de fosfato são completamente satisfatórios nessas condições.

Raquitismo e osteomalácia pseudo-deficiente (D-dependente, tipo I): assim como com a condição nutricional, doses orais similares de Sigmocalcidol® são efetivas em circunstâncias que necessitem de altas doses de vitamina D.

Osteoporose: má absorção de cálcio é uma causa comum de osteoporose, tanto pós-menopausa, como senil ou induzida por esteróide. A diminuição na absorção intestinal de cálcio está associada a baixos níveis de 1,25-diidroxivitamina D₃, e pode ser normalizada por pequena dose (provavelmente dose fisiológica), administrada oralmente, de alfacalcidol (0,5 mcg). O aumento da absorção de cálcio está associado a um aumento no cálcio urinário, a magnitude disso está associada com a dosagem de alfacalcidol e com o consumo de cálcio dietário. Suplementação de cálcio só é recomendada em pacientes osteoporóticos se o consumo pela dieta for claramente inadequado.

Na maioria dos pacientes é mais conveniente ajustar a dose de alfacalcidol em relação ao consumo diário de cálcio.

A posologia está baseada em experimentos clínicos para obter os melhores efeitos com o tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos geralmente relatados são raros e estão relacionados aos sintomas da hipercalcemia e, no caso de insuficiência renal, hiperfosfatemia que podem ser induzidas pela terapia com alfacalcidol. Em pacientes que sofrem diálise, o possível influxo de cálcio resultante da solução de diálise deve ser considerado.

Na terapia com alfacalcidol não se tem notado outros efeitos adversos associados.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1.000):

Os sinais precoces e tardios e sintomas de intoxicação por vitamina D associada com hipercalcemia são raros e encontram-se descritos abaixo:

Precoces: fraqueza, dor de cabeça, sonolência, náuseas, vômitos, boca seca, constipação, dor muscular, dor óssea, gosto metálico e anorexia, dor abdominal ou dor de estômago.

Tardios: poliúria, polidipsia, anorexia, perda de peso, nictúria, conjuntivite (calcificada), pancreatite, fotofobia, coriza, prurido, hipertermia, diminuição da libido, aumento da ureia, albuminúria, hipercolesterolemia, elevação da TGO (AST) e TGP (ALT), gravidez ectópica calcificação, nefrocalcinoze, hipertensão, arritmias cardíacas, distrofia, distúrbios sensoriais, desidratação, apatia, interrupção do crescimento, infecções do trato urinário, e, raramente, psicose evidente.

Em estudos clínicos em hipoparatireoidismo e pseudohipoparatireoidismo, hipercalcemia foi observada em pelo menos uma vez em cerca de 1 em cada 3 pacientes e hipercalciúria em cerca de 1 em 7 pacientes. Elevados níveis de creatinina sérica foram observadas em aproximadamente 1 em cada 6 pacientes (cerca de metade dos quais tinham níveis normais na linha de base).

Em simultâneo hipercalcemia e hiperfosfatemia, calcificação dos tecidos moles pode ocorrer, o que pode ser visto radiograficamente.

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

Reações muito raras (< 1/10.000):

Reações de hipersensibilidade (prurido, erupções cutâneas, urticária e, muito raramente graves distúrbios de pele eritemas) podem ocorrer em indivíduos suscetíveis. Um caso de eritema multiforme e um caso de reação alérgica (inchaço dos lábios e da urticária por todo o corpo) foram confirmados.

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.

10. SUPERDOSE

Manifestações de hipercalcemia podem se expressar clinicamente, tais como: mal estar, fadiga, fraqueza, vertigem, tontura, sonolência, dor de cabeça, boca seca, constipação, diarréia, azia, vômito, dor abdominal e outros desconfortos gastrintestinais, dor muscular, dor óssea, dor nas articulações, prurido ou palpitações.

Tratamento: se ocorrer hipercalcemia, deve-se suspender a administração de Sigmocalcidol®. Hipercalcemia severa pode necessitar de procedimentos gerais de suporte com fluido intravenoso e, se necessário, administrar diurético de alça ou corticosteróide.

Em superdose aguda, o tratamento imediato com lavagem gástrica e/ou administração de óleo mineral pode reduzir a absorção e promover a eliminação fecal.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.3569.0020

Farm. Resp. Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF - SP nº 22.883

Registrado por: EMS Sigma Pharma Ltda.

Rodovia Jornalista F.A. Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia - SP/CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: Catalent Brasil Ltda.

Indaiatuba-SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800-191222
www.ems.com.br



Histórico de alteração para a 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. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/05/2014	0431329/14-1	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2014	0431329/14-1	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2014	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Cápsula gelatinosa mole 0,25 mcg/cápsula: Caixa com 30 ou 100 cápsulas. Cápsula gelatinosa mole 1 mcg/cápsula: Caixa com 30 ou 100 cápsulas.
		10454 – ESPECÍFICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alteração da Razão Social da empresa Fabricante nos Dizeres Legais	VP/VPS	Cápsula gelatinosa mole 0,25 mcg/cápsula: Caixa com 30 ou 100 cápsulas. Cápsula gelatinosa mole 1 mcg/cápsula: Caixa com 30 ou 100 cápsulas.