

SIGMATORIOL®
CALCITRIOL

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Cápsula gelatinosa mole

0,25 mcg

SIGMatriol®
calcitriol

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Sigmatriol®
calcitriol

APRESENTAÇÃO

Cápsula gelatinosa mole de 0,25 mcg: Caixa contendo 30, 60 ou 90 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa mole contém:

calcitriol.....0,25 mcg

Excipientes: butilidroxianisol, butilidroxitolueno, óleo de coco, gelatina, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sigmatriol® está indicado para:

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

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

Em estudo que avaliou o Fator de crescimento fibroblástico-23 (FGF-23) como uma forma de predizer a eficácia da resposta à terapia calcitriol em pacientes com diálise foi evidenciado que os níveis de cálcio foram menores nos pacientes tratados com calcitriol confirmando a eficácia deste medicamento em pacientes com insuficiência renal crônica, em especial aqueles submetidos a hemodiálise.²

Em estudo que comparou a biodisponibilidade absoluta do calcitriol administrado intravenosamente e do calcitriol administrado via oral foi administrado 2 microgramas de calcitriol iv ou calcitriol oral após cada diálise. Concluiu-se que ambos apresentaram eficácia semelhante em pacientes em hemodiálise com hiperparatiroidismo secundário. A diferença de biodisponibilidade entre as diferentes vias de administração não tem efeito clinicamente aparente.³

Foi relatado em estudo prospectivo e aberto a eficácia e a segurança de calcitriol no tratamento de hipocalcemia causada por hipoparatiroidismo ou pseudo-hipoparatiroidismo. Foram estudados 24 pacientes adultos com hipoparatiroidismo confirmado ou pseudo-hipoparatiroidismo e hipoparatiroidismo secundário em função de cirurgia cervical. Calcitriol oral foi administrado duas ou três vezes com 1,2 g de cálcio elementar por dia durante 12 semanas. Os ajustes de dose de calcitriol foram baseados em soro e os níveis de cálcio urinário e sintomas de hipocalcemia. De 24 pacientes somente 20 chegaram ao final do estudo. Todos tiveram sintomas relacionados à hipocalcemia aliviados. Concluiu-se que calcitriol combinado com o cálcio é seguro e eficaz no tratamento da hipocalcemia causada por hipoparatiroidismo ou pseudo-hipoparatiroidismo. Níveis séricos e urinários de cálcio devem ser monitorados durante o curso da terapia.⁴

Outro estudo demonstra a ação benéfica do uso contínuo de calcitriol oral no tratamento de raquitismo e osteomalácia hereditários, tipo de dependência da vitamina D. Foi demonstrado que a terapia de reposição utilizando calcitriol promove correção completa no fenótipo anormal nos casos de raquitismo. Também demonstrou que apenas o uso de fostato não é suficiente para corrigir a osteomalácia, mas aumentar o nível de calcitriol promove uma melhora significativa na aparência da superfície trabecular, levando a correção desta enfermidade.⁵

Já no estudo realizado em pacientes com raquitismo hipofosfatêmico, foi demonstrado que o uso por período prolongado de calcitriol oral (17-34 ng / kg / dia) associado a fostato oral é mais eficaz que quando paciente é tratado com vitamina D2(10.000 a 75.000 unidades por dia) associada a fosfato oral na mesma dose. Foram observadas alterações bioquímicas significativas, melhoria da mineralização óssea, especialmente na melhoria da homeostase do fosfato.⁶

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.

²Junichiro, J. K. et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients, *Kidney International*, 1120-1125,(2005) 67

³Levine, B. S. et al. Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients, *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol 7, 488-496, 1996.

⁴Wang Ou et al. Treatment of hypocalcemia caused by hypoparathyroidism or pseudohypoparathyroidism with domestic-made calcitriol: a prospective and self-controlled clinical Trial, *Chinese Medical Journal*, vol. 122 n. 3: 279-283, 2009

⁵Glorieux, F. H, Calcitriol treatment in vitamin D-dependent and vitamin D-resistant rickets, *Metabolism* apr;39(4 suppl.1):10-2, 1990.

⁶Russell, W. et al. Long-Term Influence of Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D) and Supplemental Phosphate in X-Linked Hypophosphatemic Rickets, *Pediatrics* vol. 71 n. 4 april, pp 559-567, 1983

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O calcitriol é um dos principais metabólitos ativos da vitamina D₃. Normalmente, é produzido pelos rins a partir de seu precursor, o 25-hidroxcolecalciferol (25-HCC). Sua produção fisiológica diária é, em geral, de 0,5 a 1,0 mg; durante os períodos de maior atividade osteogênica (por exemplo: crescimento e gravidez), essa produção aumenta. O calcitriol promove a absorção intestinal do cálcio e regula a mineralização óssea. O efeito farmacológico de uma dose única de calcitriol dura de 3 a 5 dias. O papel decisivo do calcitriol na regulação da homeostasia cárnea, que inclui efeito estimulante sobre a atividade osteoblástica no esqueleto, propicia uma sólida base farmacológica para seus efeitos terapêuticos na osteoporose.

Nos pacientes que apresentam acentuada insuficiência renal, a síntese endógena do calcitriol está diminuída ou, inclusive, completamente ausente. Esta deficiência exerce um papel decisivo na gênese da osteodistrofia renal. Nos pacientes com osteodistrofia renal, a administração oral de calcitriol normaliza a absorção intestinal do cálcio, a hipocalcemia e os níveis séricos elevados de fosfatase alcalina e hormônio paratireoideano. Da mesma forma, promove alívio da dor óssea e muscular e corrige as alterações histológicas da osteite fibrosa e outros distúrbios da mineralização.

Sigmatriol® reduz a hipocalcemia e seus sintomas clínicos nos pacientes com hipoparatireoidismo pós-operatório, idiopático ou pseudo-hipoparatireoidismo.

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 Sigmatriol® 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 Sigmatriol® reduz a eliminação tubular de fosfatos e, em conjunto com tratamento concomitante com fosfato, normaliza o desenvolvimento ósseo.

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

Farmacocinética

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-triidroxi-24-oxo-colecalciferol, 1À, 24R,25-triidroxicolecalciferol, 1À, 25R-diidroxicolecalciferol-26,23S-lactona, 1À, 25S, 26-triidroxicolecalciferol, 1À, 25-diidroxi-23-oxo-colecalciferol, 1À, 25R,26-triidroxi-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 entero-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 estão prolongados.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Sigmatriol® está contra-indicado em todas as doenças associadas com hipercalcemia. O uso de Sigmatriol® também está contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou às drogas da mesma classe terapêutica.

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

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 a 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. Em pacientes com função renal normal, a hipercalcemia crônica pode estar associada com um aumento de creatinina sérica. Pacientes imobilizados, por exemplo, submetidos à cirurgia, estão particularmente expostos ao risco de hipercalcemia. O calcitriol aumenta as concentrações séricas de fosfatos inorgânicos. Embora isto 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 deve ser mantida dentro dos níveis normais (2-5 mg/100 ml ou 0,65-1,62 mmol/litro) pela administração oral de agentes fixadores de fosfato e dieta pobre de fosfatos. Os pacientes com raquitismo resistente a vitamina D (hipofosfatemia familiar), que estejam sendo tratados com calcitriol, devem prosseguir o tratamento com fosfatos por via oral. No entanto, deve-se levar em consideração que calcitriol pode estimular sua absorção intestinal, razão pela qual variam as necessidades suplementares de fosfatos.

Para pacientes em diálise, níveis séricos de cálcio, fósforo, magnésio e fosfatase alcalina devem ser determinados periodicamente. Para os pacientes com hipoparatiroidismo, 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) deve 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 Sigmatriol®, níveis séricos de cálcio devem ser verificados pelo menos duas vezes por semana.

As investigações laboratoriais requeridas incluem determinações séricas de cálcio, fósforo, magnésio e fosfatase alcalina e do teor de cálcio e de fosfato na urina coletada em 24 horas. Durante a fase de normalização do tratamento com Sigmatriol®, os níveis séricos de cálcio devem ser checados ao menos duas vezes por semana (ver Posologia). Sendo o calcitriol o principal metabólito da vitamina D, outras medicações à base de vitamina D não devem ser administradas concomitantemente ao calcitriol, 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 o nível de ergocalciferol na corrente sanguínea retome aos valores normais (ver Superdosagem). Os pacientes com função renal normal tratado com calcitriol devem ingerir quantidades adequadas de líquido para evitar a desidratação. Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em pacientes sensíveis.

Carcinogênese, mutagênese, reprodução:

Os estudos a longo prazo nos animais não têm sido realizados para avaliar o potencial carcinogênico de calcitriol cuja pró-droga é o alfacalcidol. 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 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 teratogênicidade 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) apresentaram 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 do recém-nascido 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

Estudos de toxicologia reprodutiva em animais não revelaram achados inequívocos e não foram realizados estudos controlados em seres humanos sobre o efeito do calcitriol exógeno durante a gravidez e desenvolvimento fetal. Conseqüentemente, o calcitriol só deve ser administrado a mulheres grávidas se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais para o feto.

O calcitriol exógeno passa para o leite materno. Por este motivo, a amamentação deve ser suspensa quando do tratamento com calcitriol em lactantes.

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 quantidades 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 freqüência 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

Sendo o calcitriol um dos principais metabólitos ativos da vitamina D₃ não devem ser administrados, concomitantemente, vitamina D ou seus derivados com o objetivo de prevenir possível efeito aditivo ou hipercalcemia. 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, adicionalmente, preparados contendo cálcio. O tratamento concomitante com um diurético tiazídico aumenta o risco de hipercalcemia. A dose de Sigmatriol® 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 corticosteróides, que inibem a absorção de cálcio. Os medicamentos que contêm magnésio (por exemplo, os antiácidos) não devem ser administrados junto com calcitriol aos pacientes submetidos à diálise crônica, já que poderão causar hipermagnesemia.

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.

Calcitriol influí 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 fosfato (níveis normais: 2 - 5 mg/100 ml ou 0,6-1,6 mmol/l).

Os pacientes com raquitismo resistente à vitamina D (hipofosfatemia familiar) devem prosseguir o tratamento com fosfatos por via oral. No entanto, deve-se levar em consideração que calcitriol pode estimular sua absorção intestinal, razão pela qual variam as necessidades suplementares de fosfatos.

A administração de induidores de enzimas, tais como fenitoína ou fenobarbital, pode ocasionar um aumento do metabolismo e, consequentemente, concentrações séricas reduzidas de calcitriol. Portanto, se estas drogas forem administradas simultaneamente, pode ser necessário aumentar a dose de calcitriol. A colestiramina pode reduzir a absorção intestinal das vitaminas lipossolúveis e portanto, alterar a absorção intestinal do calcitriol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter à 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.

Aspecto Físico

Cápsula de gelatina mole, bicolor, na cor branca opaca/marrom claro opaca, 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

1) Esquema posológico geral:

A dose diária recomendada de Sigmatriol® deve ser cuidadosamente determinada em função do nível sérico de cálcio de cada paciente. O tratamento com Sigmatriol® deve ser iniciado sempre com as doses mais baixas possíveis, aumentando-as somente com rigoroso controle do cálcio sérico. Uma vez determinada a dosagem ideal de Sigmatriol®, deverão ser controlados mensalmente os níveis séricos 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 estes níveis se situem em 1 mg/100 ml (250 mcmol/l) acima do normal (9-11 mg/100 ml ou 2,25 - 2,75 mcmol/l), ou a creatinina sérica aumente para > 120 mcmol/l, a dose de Sigmatriol® deverá ser substancialmente reduzida ou o tratamento interrompido até que seja alcançada a normocalcemia. Durante os períodos de hipercalcemia deve-se medir diariamente os níveis séricos de cálcio e fosfatos. Após a normalização dos valores poder-se-á continuar com a administração de Sigmatriol®, 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 (adultos: 800 mg diários, aproximadamente) é um requisito indispensável para uma melhor eficácia do Sigmatriol®. Caso haja necessidade, deve-se prescrever cálcio suplementar. Graças à melhor absorção gastrintestinal de cálcio com o uso do calcitriol, em alguns pacientes pode-se reduzir o seu aporte. Naqueles com propensão à hipercalcemia, são suficientes, em algumas ocasiões, somente doses baixas de cálcio ou, inclusive, eliminar a suplementação. A ingestão diária total de cálcio (seja proveniente de alimentos e, quando necessário, de medicamentos) deve ser de, aproximadamente, 800 mg e não exceder a 1.000 mg.

2) Esquemas posológicos especiais:

- Osteoporose: A dose recomendada de Sigmatriol® é de 0,25 mcg, duas vezes ao dia. Os níveis séricos de cálcio e de creatinina devem ser determinados a cada 4 semanas, 3 meses e 6 meses e, posteriormente, em intervalos de 6 meses;

- 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. Caso não seja observada uma resposta satisfatória dos parâmetros clínicos e bioquímicos, no prazo de duas a quatro semanas, poder-se-á elevar a posologia em 0,25 mcg diária, a intervalos de 2 a 4 semanas. Durante este período devem ser determinados os níveis séricos de cálcio pelo menos duas vezes por semana. A maioria dos pacientes em hemodiálise responde a uma dose de 0,5 a 1,0 mcg diários;

- Hipoparatireoidismo e raquitismo: A dose inicial recomendada de Sigmatriol® é de 0,25 mcg/dia, administrada pela manhã. Caso não se observe uma influência satisfatória nos parâmetros bioquímicos, a dose pode ser aumentada em intervalos de duas a quatro semanas. Durante este período os níveis séricos de cálcio devem ser determinados pelo menos duas vezes por semana e, se a hipercalcemia for notada, Sigmatriol® deve ser imediatamente descontinuado até que a normocalcemia seja restabelecida. Muitos pacientes adultos, pacientes pediátricos (acima de 6 anos) e pacientes idosos responderam melhor a uma dosagem de 0,5 mcg a 2 mcg ao dia;

- Posologia para idosos: Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos. Deve-se, no entanto, observar as recomendações quanto ao controle dos níveis séricos de cálcio e de creatinina.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Uma vez que o calcitriol exerce um efeito vitamínico D, os efeitos colaterais que podem ocorrer em caso de superdosagem são semelhantes aos da hipervitaminose D, ou seja: síndrome de hipercalcemia ou intoxicação por cálcio (dependendo da severidade e duração da hipercalcemia). Sintomas agudos ocasionais incluem anorexia, cefaléia, vômito e constipação. Efeitos crônicos podem incluir distrofia, distúrbios sensoriais, por vezes febre com sede, poliúria, desidratação, apatia, interrupção do crescimento e infecções do trato urinário. A incidência de efeitos adversos relatados com o uso clínico de calcitriol durante um período de 15 anos, em todas as indicações terapêuticas, é extremamente baixa em relação a cada efeito individual, incluindo a hipercalcemia, que ocorreu a uma razão de 0,001% ou menos, ou seja reações raras ($> 1/10.000$ e < 1.000). A concomitância de hipercalcemia e hipofosfatemia ($> 6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ equivalente $1,9 \text{ mmol/l}$) pode acarretar calcificação dos tecidos moles, visível aos raios X. Nos pacientes com a função renal normal, a hipercalcemia crônica pode estar associada a um aumento da creatinina sérica. As investigações farmacocinéticas têm demonstrado que, em virtude da vida média curta do calcitriol, os níveis séricos de cálcio excessivamente altos são normalizados poucos dias após a suspensão da medicação, ou redução da dose, isto é, mais rapidamente do que após um tratamento com preparados contendo vitamina D.

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 uréia, albuminúria, hipercolesterolemia, elevação da TGO (AST) e TGP (ALT), gravidez ectópica calcificação, nefrocalcinose, 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 hipofosfatemia, calcificação dos tecidos moles podem 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.

As investigações farmacocinéticas têm demonstrado que, em virtude da vida média curta do calcitriol, os níveis séricos de cálcio excessivamente altos são normalizados poucos dias após a suspensão da medicação, ou redução da dose, isto é, mais rapidamente do que após um tratamento com preparados contendo vitamina D.

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

Tratamento de hipercalcemia assintomática: Uma vez que o calcitriol é um derivado da vitamina D, os sintomas de superdosagem são os mesmos que os desta vitamina. A ingestão de altas doses de cálcio e fosfatos junto com calcitriol pode dar origem a sintomas semelhantes. Uma concentração elevada de cálcio no paciente submetido à diálise pode contribuir para uma hipercalcemia;

Sintomas agudos de intoxicação por vitamina D: Anorexia, cefaléia, vômito, constipação;

Sintomas crônicos de intoxicação por vitamina D: 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 córtex renal, miocárdio, pulmões e pâncreas. No caso de superdosagem accidental podem ser adotadas as seguintes medidas terapêuticas: lavagem gástrica imediata, provocação de vômitos para impedir uma maior absorção e administração de óleo mineral para favorecer a eliminação fecal. É aconselhável efetuar repetidas determinações do cálcio sérico. Caso persista a hipercalcemia sérica poderá proceder-se à administração de fosfatos e corticosteróides e induzir uma diurese forçada adequada.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0583.0712

Farm. Resp. Dra. Maria Geisa Pimentel de Lima e Silva – 8.082 CRF/SP

Registrado por: GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia / SP – CEP 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: Catalent Brasil Ltda.

Indaiatuba-SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800 7476000



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/05/2014	0342699/14-8	(10461) ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do Texto de Bula no Bulário Eletrônico da ANVISA	VP / VPS	Cápsula gelatinosa mole - Caixa contendo 30, 60 ou 90 cápsulas.
03/07/2014	NA	(10454) ESPECÍFICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração da Razão Social da empresa Fabricante nos Dizeres Legais	VP / VPS	Cápsula gelatinosa mole - Caixa contendo 30, 60 ou 90 cápsulas.