

SIGMATRIOL[®]

calcitriol



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsula Gelatinosa Mole de 0,25 mcg – embalagem contendo 30 cápsulas;

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa mole de 0,25 mcg contém:

calcitriol0,25 mcg
excipiente* q.s.p.1 cáp. gel mole

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento:

Sigmatriol[®] é um regulador do metabolismo do cálcio e do fósforo, mantendo o equilíbrio destes minerais no organismo.

Cuidados de armazenamento:

Mantém à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade:

O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Gravidez e lactação:

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.

Informar ao médico se estiver amamentando. Não deve-se amamentar durante o tratamento com **Sigmatriol[®]**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Cuidados de administração:

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

As cápsulas devem ser tomadas com um pouco de líquido, de preferência pela manhã ou a critério de seu médico.

Interrupção do tratamento:

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas:

Informe ao médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Contraindicações:

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja utilizando, antes do início ou durante o tratamento. **Sigmatriol[®]** está contraindicado em todas as doenças associadas com hipercalcemia. O uso de **Sigmatriol[®]**, também está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes de fórmula ou às drogas da mesma classe terapêutica.

A relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de gravidez, lactação, disfunção renal ou cardíaca e arteriosclerose.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS:

O calcitriol é um dos principais metabólitos ativos da vitamina D₃. Normalmente, é produzido pelos rins a partir de seu precursor, o 25-hidroxicoilecalciferol (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 cálcica, 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 osteíte fibrosa e outros distúrbios da mineralização.

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

Nos pacientes com raquitismo dependente da vitamina D, os níveis séricos de calcitriol são baixos ou nulos. Devido à insuficiente produção renal de calcitriol, o tratamento com **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 $50,0 \pm 7,0$ pg/ml 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: 1A, 25-diidroxi-24-oxo-colecalciferol, 1A, 23,25-triidroxi-24-oxo-colecalciferol, 1A, 24R,25-triidroxicolecalciferol, 1A, 25R-diidroxicolecalciferol-26,23S-lactona, 1A, 25S, 26-triidroxicolecalciferol, 1A, 25-diidroxi-23-oxo-colecalciferol, 1A, 25R,26-triidroxi-23-oxo-colecalciferol e 1A-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 estão prolongados.

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.

CONTRAINDICAÇÕES:

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

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.

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.

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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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 corticosteroides, 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 calcitriol influi no transporte dos fosfatos no intestino, rins e ossos, razão pela qual as doses dos produtos que se ligam aos fosfatos são fixadas em função das concentrações séricas de 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 indutores de enzimas, tais como fenitoína ou fenobarbital, pode ocasionar um aumento do metabolismo e, conseqüentemente, concentrações séricas reduzidas de calcitriol. Portanto, se estas drogas forem administradas simultaneamente, pode ser necessário aumentar a dose de calcitriol. A colestiramina pode reduzir a absorção intestinal das vitaminas lipossolúveis e portanto, alterar a absorção intestinal do calcitriol.

REAÇÕES ADVERSAS / COLATERAIS E ALTERAÇÕES EM EXAMES LABORATORIAIS:

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. A concomitância de hipercalcemia e hipofosfatemia (> 6 mg/100 ml equivalente 1,9 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.

POSOLOGIA:

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. Caso que estes níveis se situem em 1 mg/100 ml (250 mcml/l) acima do normal (9-11 mg/100 ml ou 2,25 - 2,75 mcml/l), ou a creatinina sérica aumente para > 120 mcml/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 gastrointestinal 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;

- **Hipoparatiroidismo 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.

SUPERDOSAGEM:

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, cefaleia, 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 acidental 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 bifosfonados e corticosteroides e induzir uma diurese forçada adequada.

PACIENTES IDOSOS:

Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes idosos. Não existem advertências ou recomendações especiais sobre o uso deste produto em idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº: 1.0583.0712

Farm. Resp.: Dr^a Maria Geisa P. de Lima e Silva
CRF-SP nº 8.082

Registrado por:

GERMED FARMACÊUTICA LTDA.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDUSTRIA BRASI EIRA

Fabricado por:

RELTHY LABORATÓRIOS LTDA.

Indaiatuba/SP

"Nº de lote, Fabricação e Validade: vide cartucho".

 **0800-191914**
www.germedpharma.com.br

BU-725/LAETUS 313