

OSTRIOL
(calcitriol)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Cápsula de gelatina mole
0,25 mcg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: **OSTRIOL®**

Nome genérico: calcitriol

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

OSTRIOL® 0,25 mcg

Cada cápsula contém:

Calcitriol 0,25 mcg

excipientes q.s.p 1 cápsula

Excipientes: gelatina, glicerol, corante azul brilhante, dióxido de titânio, sorbitol, água purificada, hidroxibutilato-anisol, hidroxibutilato-tolueno, triglicerídeo de cadeia média.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

1. Para avaliar a eficácia e segurança de calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D₃) para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia, é realizado um ciclo de três anos de estudo multicêntrico, prospectivo, duplo-cego em 622 mulheres que tiveram uma ou mais fraturas por compressão vertebral.

As mulheres foram aleatoriamente designados para receber o tratamento com calcitriol (0,25 mg duas vezes por dia) ou suplementar cálcio (1 g de cálcio elementar por dia) durante três anos. Novas fraturas vertebrais foram detectadas por meio de laterais.

Foi radiografada a espinha a cada ano, e a absorção de cálcio foi medida em 392 mulheres.

O tratamento contínuo da osteoporose pós-menopausa com calcitriol por três anos é segura e reduz significativamente a taxa de novas fraturas vertebrais em mulheres com esta doença. (N Engl J Med. 1992; 326:357-62).

2. Estudos utilizando monoterapia de calcitriol, embora não seja conclusivo, descobriram que o calcitriol abrandou a taxa de perda óssea numa variedade de populações. Calcitriol em combinação com outros agentes terapêuticos foi demonstrado ter preservação óssea e efeitos adicionais quando comparado com o uso de agentes terapêuticos sozinhos. Um efeito colateral comum da terapia com calcitriol foi hipercalcemia e hipercalcúria, mas o grau de hipercalcemia foi suave. Uma pesquisa recente descobriu que a administração intermitente pode reduzir as taxas de hipercalcemia. Calcitriol, sozinho ou em combinação com outros agentes, devem ser considerados para a terapia da osteoporose.

3. Conforme demonstrado em estudos clínicos, em doses recomendadas hipercalcemia é pouco frequente e suave, geralmente respondendo a redução na ingestão de cálcio e / ou dosagem calcitriol. A "janela terapêutica" de calcitriol exige que o seu uso seja adequadamente supervisionados, com monitoramento periódico dos níveis séricos de cálcio e os níveis de creatinina. No entanto, a toxicidade renal significativa não tem sido observada em pacientes com osteoporose tratados com calcitriol em doses elevadas durante vários anos em ensaios comparativos e não comparativo. Em conclusão, como acontece com outras drogas atualmente usadas no manejo de pacientes com osteoporose, questões ainda precisam ser respondidas sobre a eficácia de calcitriol em relação a outros agentes, e sua tolerabilidade nesses pacientes durante longo prazo. Todavia, nesta fase, o calcitriol deve ser considerado uma opção de tratamento útil em pacientes com ligeira a moderada a osteoporose pós-menopáusia.

4. Para avaliar a eficácia e segurança do tratamento de calcitriol em pacientes com osteoporose pós-menopausa, estudo retrospectivo de 340 mulheres (idade média \pm DP, $63 \pm 7,7$ anos) com osteoporose pós-menopausa caracterizada por má absorção de cálcio, que recebeu em longo prazo, tratamento aberto com calcitriol 1 mg / d. Os pacientes foram divididos em subgrupos com base na duração do tratamento com calcitriol (1 a 14 anos). Os dados anteriormente relatados de 25 na pós-menopausa de mulheres com osteoporose (idade \pm DP, $64 \pm 7,2$ anos), sem tratamento por um período de 2 anos, foram usados como um grupo de controle. Calcitriol promoveu um aumento significativo na absorção intestinal do cálcio durante o tratamento, sem alterações clinicamente significativas nos níveis séricos de cálcio ou níveis de creatinina.

A taxa de cálcio urinária aumentou de forma estatisticamente significativa e foi sempre maior do que no início do estudo enquanto calcitriol foi administrada, sem modificar os níveis ureia e da creatinina sérica. A excreção urinária de hidroxiprolina foi geralmente inalterada, indicando que o aumento a excreção de cálcio é devido ao aumento da absorção intestinal ao invés de catabolismo ósseo. Foi medido usando uma escala visual analógica, a dor diminuiu acentuadamente.

Houve uma ligeira, mas progressiva perda de altura média durante o estudo, embora este fosse apenas 2 cm dos pacientes tratados por 9 anos ou mais. As medições da densidade mineral óssea (BMD) mostraram que tanto BMD total do corpo e da coluna BMD foram praticamente inalterado durante o tratamento, enquanto que o diminuição na BMD em pacientes com osteoporose não tratados era mais do que 2%. A ocorrência de fraturas não traumáticas clinicamente relevantes diminuiu sensivelmente em comparação com o período precedendo o tratamento com calcitriol.

Referências

1. Murray W. Tilyard, M.B., Ch.B., George F.S. Spears, M.Sc., B.A., B.Com., Janet Thomson, R.G.O.N., R.M., and Susan Dovey. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Calcitriol or Calcium. N Engl J Med 1992; 326:357-362 February 6, 1992 DOI: 10.1056/NEJM199202063260601
2. Peppone LJ1, Hebl S, Purnell JQ, Reid ME, Rosier RN, Mustian KM, Palesh OG, Huston AJ, Ling MN, Morrow GR. The efficacy of calcitriol therapy in the management of bone loss and fractures: a qualitative review.
3. Dechant KL1, Goa KL. Calcitriol. A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis and its potential in corticosteroid-induced osteoporosis.
4. Angelo Caniggia, Ranuccio Nuti, Giuseppe Martini, Bruno Frediani, Silvia Giovani, Roberto Valenti, Giovanna Silvestri, Maddalena Matarazzo. Efficacy and safety of long-term, open-label treatment with calcitriol in postmenopausal osteoporosis: a retrospective analysis. Metabolic Bone Disease Center, University of Siena, Siena, Italy

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo do **OSTRIOL**[®] (calcitriol) é um dos metabólitos principais da vitamina D3; geralmente se produz nos rins, através do precursor 25-hidroxicolecalciferol (25 HCC). **OSTRIOL**[®] (calcitriol) promove a absorção intestinal do cálcio e a mineralização óssea. O efeito terapêutico de dose única do **OSTRIOL**[®] (calcitriol), se prolonga por 3 a 5 dias. A atividade do produto para regular a homeostase cálcica, incluindo estimulação da atividade osteoblástica no esqueleto, gera uma base farmacológica bastante sólida acerca de seus efeitos na osteoporose. Em pacientes com acentuada insuficiência renal, a síntese interna do calcitriol, se apresenta diminuída ou completamente ausente. Este perfil, é decisivo na gênese da osteodistrofia renal. Em pacientes portadores de osteodistrofia renal, a administração oral de **OSTRIOL**[®] (calcitriol), normaliza a absorção intestinal de cálcio, a hipocalcemia e os níveis séricos altos de fosfatase alcalina e hormônio paratireoideano.

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

exemplo, associado à hepatite nos neonatos, atresia biliar, cistinose, ou na carência alimentar de cálcio e vitamina D.

Farmacocinética:

Absorção: **OSTRIOL**[®] (calcitriol) é rapidamente absorvido pelo intestino. Após administração oral de doses de 0,25 a 1,0 mcg, concentrações séricas máximas são alcançadas dentro de 03 a 06 horas. Após administração múltipla, os níveis séricos de **OSTRIOL**[®] (calcitriol) atingem um estado de equilíbrio dinâmico em 07 dias, em relação a dose de **OSTRIOL**[®] (calcitriol) administrada.

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

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

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

Após administração oral de 1mcg de **OSTRIOL**[®] (calcitriol) marcado radioativamente em pacientes saudáveis, cerca de 10% da radioatividade total foi encontrada na urina em 24 horas. No sexto dia após administração intravenosa de **OSTRIOL**[®] (calcitriol) radioativo, a excreção cumulativa de radioatividade representou uma média de 16% na urina e 49% nas fezes.

Farmacocinética em situações clínicas especiais: Em pacientes com síndrome nefrótica ou que fazem hemodiálise, os níveis séricos de calcitriol estão reduzidos, assim como o tempo para o aparecimento de picos de concentração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Categoria de risco B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento contém corantes que podem eventualmente causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Em cardiopatas que estejam tomando digitálico, a dose de **OSTRIOL®** (calcitriol) deve ser dada com cuidado porque uma hipercalcemia pode precipitar arritmias cardíacas.

Existe uma relação de antagonismo funcional entre os análogos da vitamina D, que promovem absorção de cálcio e os corticosteroides, que inibem a absorção de cálcio. Em pacientes renais crônicos em diálise deve-se evitar o uso de medicamentos que contenham magnésio (antiácido) junto com **OSTRIOL®** (calcitriol) devido a uma possível hipermagnesemia.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

OSTRIOL® 0,25mcg são cápsulas gelatinosas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Foram relatadas as seguintes reações adversas:

Sistema Imune

Desconhecido: hipersensibilidade, urticária

Metabolismo e nutrição

Comum: hipercalcemia

Raro: diminuição de apetite

Desconhecido: polidipsia, desidratação, perda de peso

Desordem psiquiátrica

Desconhecido: Apatia, distúrbios psiquiátricos

Sistema Nervoso Central

Comuns: Cefaleia

Desconhecido: Fraqueza muscular, distúrbios sensoriais, sonolência

Cardiovasculares

Desconhecido: arritmia cardíaca

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: dor abdominal, náusea

Raros: vômito

Desconhecido: constipação, dor abdominal, paralisia ilíaca

Dermatológicos

Raros: Rash

Desconhecido: eritema, prurido

Tecido Osteomuscular e conjuntivo

Desconhecido: retardo de crescimento

Desordem renal e urinária

Comuns: infecção trato urinário

Desconhecido: poliúria, noctúria

Desordem geral e no local da administração

Desconhecido: calcinose, pirexia, sede

Investigação

Raros: decréscimo de creatinina sanguínea

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. Nº 1.3764.0028

Farm. Resp.: Dr. Ewerton Luiz Favoretti

CRF-ES nº 3042



Fabricado por: **Strides Pharma Science Ltd.**

No. 36/7, Suragajakkanahalli, Indlavadi Cross, Anekal Taluk, Bangalore – Índia

Registrado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Avenida Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra/ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/05/2024.

Ostriol_BU_PS_005



Histórico de alterações do texto de bula – Ostriol®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a 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
11/04/2017	0550381/14-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	INCLUSÃO INICIAL DE BULA	VP/VPS	0,25 MCG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS AMB X 30
02/05/2018	0348912/18-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,25 MCG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS AMB X 30
02/08/2019	1927420/19-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,25 MCG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS AMB X 30
26/04/2021	1597966211	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,25 MCG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS AMB X 30

17/06/2022	4309059228	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,25 MCG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS AMB X 30
06/05/2024	A ser gerado ao fim do peticionamento	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	0,25 MCG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS AMB X 30