



## Modelo de bula

# **CALCIJEX<sup>®</sup>**

calcitriol

### **Forma farmacêutica e apresentação**

CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol) 1 mcg: embalagem com 3 ampolas de 1 mL.

### **VIA INTRAVENOSA**

### **USO ADULTO**

### **Composição**

Cada mL de solução injetável contém:

calcitriol.....1 mcg

Excipientes: polissorbato, cloreto de sódio, ascorbato de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico monoidratado, edetato dissódico diidratado, água.

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

A exposição de produtos farmacêuticos ao calor deve ser minimizada. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz.

**NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

### **USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS HOSPITALARES E PARA-HOSPITALARES**

**TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

#### **Descrição**

Calcitriol é um composto cristalino incolor, solúvel em solventes orgânicos, mas relativamente insolúvel em água, que ocorre naturalmente em humanos. Calcitriol é designado quimicamente (5Z,7E)-9, 10-secocolesta-5,7,10(19)-trieno-1 alfa, 3 beta, 25-triol e possui a seguinte fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>. Outros nomes freqüentemente designados para calcitriol são 1-alfa, 25-diidroxitamina D<sub>3</sub>, 1,25-DHCC, 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e 1,25-diOHC.



### **Farmacologia clínica**

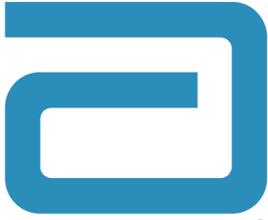
Calcitriol é a forma ativa da vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol). O suprimento natural ou endógeno de vitamina D no homem depende principalmente da luz ultravioleta, para conversão do 7-deidrocolesterol em vitamina D<sub>3</sub> na pele. A vitamina D<sub>3</sub> deve ser metabolicamente ativada no fígado e nos rins, antes de estar plenamente ativa nos seus tecidos alvo. A transformação inicial é catalizada pela enzima vitamina D<sub>3</sub>-25-hidroxilase presente no fígado, e o produto desta reação é o 25-(OH)D<sub>3</sub> (calcifediol). Este último sofre hidroxilação nas mitocôndrias do tecido renal e essa reação é ativada pela 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>-1-alfa-hidroxilase renal, levando à produção de 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (calcitriol), a forma ativa da vitamina D<sub>3</sub>. Os locais conhecidos de ação do calcitriol são intestino, osso, rim e glândula paratireóide. Calcitriol é a forma mais ativa de vitamina D<sub>3</sub> conhecida na estimulação do transporte intestinal de cálcio. Em ratos agudamente urêmicos, calcitriol demonstrou estimular a absorção de cálcio intestinal. No osso, o calcitriol, em conjunto com o hormônio paratireóideo (PTH), estimula a reabsorção de cálcio; no rim, calcitriol aumenta a reabsorção tubular de cálcio. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o calcitriol suprime diretamente a secreção e síntese do PTH. Um estado de resistência à vitamina D pode existir em pacientes urêmicos, devido à insuficiência do rim em converter adequadamente os precursores no composto ativo, o calcitriol. O calcitriol, quando administrado por injeção em *bolus*, torna-se rapidamente disponível na corrente sanguínea. Sabe-se que os metabólitos da vitamina D são transportados no sangue ligados a proteínas plasmáticas específicas. A atividade farmacológica de uma dose de calcitriol é de 3 a 5 dias. Duas vias metabólicas foram identificadas para calcitriol: conversão em 1,24,25-(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> e em ácido calcitróico.

### **Indicações**

CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol) está indicado no tratamento da hipocalcemia em pacientes submetidos à diálise renal crônica, para reduzir significativamente os níveis elevados de paratormônio (hormônio secretado pela glândula paratireóide), resultando em melhora da osteodistrofia renal (doença óssea decorrente da incapacidade dos rins de manter níveis adequados de cálcio e de fósforo no sangue).

### **Contraindicações**

**CALCITRIOL NÃO DEVE SER ADMINISTRADO A PACIENTES COM HIPERCALCEMIA OU EVIDÊNCIA DE TOXICIDADE POR VITAMINA D. ESTA**



MEDICAÇÃO NÃO DEVE SER ADMINISTRADA A PACIENTES COM HISTÓRIA PRÉVIA DE HIPERSENSIBILIDADE AO CALCITRIOL OU A QUALQUER DE SEUS EXCIPIENTES.

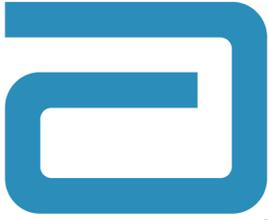
### **Advertências**

VISTO QUE CALCITRIOL É O MAIS POTENTE METABÓLITO DA VITAMINA D DISPONÍVEL, OUTRAS MEDICAÇÕES CONTENDO VITAMINA D E SEUS METABÓLITOS DEVEM SER SUSPENSAS DURANTE O TRATAMENTO PARA EVITAR POSSÍVEIS EFEITOS ADITIVOS E HIPERCALCEMIA. UM QUELANTE DE FÓSFORO SEM ALUMÍNIO DEVE SER USADO PARA CONTROLAR OS NÍVEIS SÉRICOS DE FÓSFORO NOS PACIENTES SUBMETIDOS À DIÁLISE. O EXCESSO DE QUALQUER FORMA DE VITAMINA D É PERIGOSO (VER **SUPERDOSAGEM**). HIPERCALCEMIA PROGRESSIVA, DEVIDA À SUPERDOSAGEM DE VITAMINA D E DE SEUS METABÓLITOS, PODE SER TÃO GRAVE A PONTO DE REQUERER CUIDADOS ESPECIAIS DE EMERGÊNCIA. HIPERCALCEMIA CRÔNICA PODE LEVAR A CALCIFICAÇÃO VASCULAR GENERALIZADA, NEFROCALCINOSE E OUTRAS CALCIFICAÇÕES EM TECIDOS MOLES. NÃO SE DEVE PERMITIR QUE O PRODUTO DA MULTIPLICAÇÃO DO CÁLCIO PELO FOSFATO SÉRICO (CA X P) EXCEDA A 70 MG<sup>2</sup>/DL<sup>2</sup>. UMA AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA DAS REGIÕES ANATÔMICAS SUSPEITAS PODE SER ÚTIL NA DETECÇÃO PRECOCE DESTA CONDIÇÃO.

**CATEGORIA DE RISCO: C**  
**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.**

### **Precauções**

**GERAIS:** DOSAGEM EXCESSIVA DE CALCITRIOL INDUZ HIPERCALCEMIA E, EM ALGUNS CASOS, HIPERCALCIÚRIA; PORTANTO, NO INÍCIO DO TRATAMENTO E DURANTE O AJUSTE DE DOSE, OS NÍVEIS SÉRICOS DE CÁLCIO E FÓSFORO DEVEM SER DETERMINADOS PELO MENOS DUAS VEZES POR SEMANA. CASO HAJA DESENVOLVIMENTO DE HIPERCALCEMIA, A MEDICAÇÃO DEVE SER DESCONTINUADA IMEDIATAMENTE. DOENÇA ÓSSEA ADINÂMICA PODE DESENVOLVER-SE SE OS NÍVEIS DE PTH FOREM ANORMALMENTE SUPRIMIDOS. SE A BIÓPSIA ÓSSEA NÃO FOR REALIZADA POR OUTRAS RAZÕES (DIAGNÓSTICAS), OS NÍVEIS DE PTH PODEM SER USADOS PARA INDICAR A TAXA DE REMODELAÇÃO ÓSSEA. SE OS NÍVEIS DE PTH CAÍREM



ABAIXO DA FAIXA-ALVO RECOMENDADA (1,5 A 3 VEZES O LIMITE SUPERIOR DA NORMALIDADE), EM PACIENTES TRATADOS COM CALCITRIOL, A DOSE DE CALCITRIOL DEVE SER REDUZIDA OU A TERAPIA DESCONTINUADA. A DESCONTINUAÇÃO DA TERAPIA COM CALCITRIOL PODE RESULTAR EM EFEITO DE REBOTE; PORTANTO, TITULAÇÃO DESCENDENTE ATÉ UMA DOSE DE MANUTENÇÃO É RECOMENDADA. CALCITRIOL DEVE SER ADMINISTRADO COM CAUTELA EM PACIENTES DIGITALIZADOS, UMA VEZ QUE A HIPERCALCEMIA EM TAIS PACIENTES PODE PRECIPITAR ARRITMIAS CARDÍACAS.

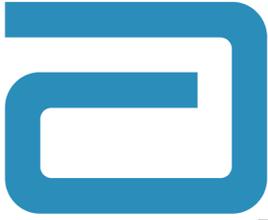
**CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE, DANO À FERTILIDADE:** NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS A LONGO PRAZO EM ANIMAIS PARA AVALIAR O POTENCIAL CARCINOGENICO DO CALCITRIOL. NÃO HOUVE EVIDÊNCIA DE MUTAGENICIDADE, CONFORME ESTUDO REALIZADO PELO MÉTODO DE AMES. NÃO FORAM RELATADOS EFEITOS SIGNIFICATIVOS SOBRE A FERTILIDADE COM O USO DE CALCITRIOL ORAL.

**USO NA GRAVIDEZ:** QUANDO ADMINISTRADO POR VIA ORAL, EM DOSES 4 A 15 VEZES A DOSE RECOMENDADA PARA USO HUMANO, CALCITRIOL DEMONSTROU SER TERATOGÊNICO EM COELHOS. TODOS OS 15 FETOS EM 3 PARIÇÕES COM ESSAS DOSES DEMONSTRARAM ANORMALIDADES EXTERNAS E ESQUELÉTICAS. ENTRETANTO, NENHUMA DAS OUTRAS 23 PARIÇÕES (156 FETOS) APRESENTOU ANORMALIDADES SIGNIFICATIVAS EM COMPARAÇÃO COM OS CONTROLES. ESTUDOS DE TERATOGENICIDADE EM RATOS COM DOSES ORAIS DE ATÉ 0,45 MCG/KG NÃO DEMONSTRARAM EVIDÊNCIAS DE POTENCIAL TERATOGÊNICO. NÃO HÁ ESTUDOS ADEQUADOS E BEM CONTROLADOS EM MULHERES GRÁVIDAS. CALCIJEX<sup>®</sup> (CALCITRIOL) SOMENTE DEVE SER USADO DURANTE A GESTAÇÃO SE OS POTENCIAIS BENEFÍCIOS JUSTIFICAREM O RISCO POTENCIAL PARA O FETO.

**USO NA LACTAÇÃO:** NÃO SE SABE SE ESTA MEDICAÇÃO É EXCRETADA NO LEITE HUMANO. DEVIDO AO FATO DE QUE MUITAS MEDICAÇÕES SÃO EXCRETADAS NO LEITE HUMANO E PELO POTENCIAL DO CALCITRIOL PARA REAÇÕES ADVERSAS GRAVES EM CRIANÇAS EM FASE DE AMAMENTAÇÃO, DEVE-SE TOMAR UMA DECISÃO ENTRE DESCONTINUAR A AMAMENTAÇÃO OU DESCONTINUAR O CALCITRIOL, LEVANDO-SE EM CONSIDERAÇÃO A IMPORTÂNCIA DA MEDICAÇÃO PARA A MÃE.

**USO PEDIÁTRICO:** HÁ DADOS LIMITADOS DO USO DE CALCITRIOL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS. A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DO CALCITRIOL EM CRIANÇAS NÃO FORAM ESTABELECIDAS.

**USO GERIÁTRICO:** ESTUDOS CLÍNICOS DE CALCIJEX<sup>®</sup> (CALCITRIOL) NÃO INCLUÍRAM UM NÚMERO SUFICIENTE DE INDIVÍDUOS COM 65 ANOS OU MAIS PARA DETERMINAR SE ESTES RESPONDEM DE UMA FORMA



DIFERENTE DO QUE INDIVÍDUOS MAIS JOVENS. OUTRAS EXPERIÊNCIAS CLÍNICAS RELATADAS NÃO IDENTIFICARAM DIFERENÇAS ENTRE PACIENTES JOVENS E IDOSOS. EM GERAL, A DETERMINAÇÃO DA DOSE PARA UM PACIENTE IDOSO DEVE SER CAUTELOSA, GERALMENTE INICIANDO NO LIMITE INFERIOR DA FAIXA DE DOSAGEM, DEVIDO A ALTA FREQUÊNCIA DAS FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL OU CARDÍACA DIMINUÍDAS E DE DOENÇAS OU OUTRA TERAPIA MEDICAMENTOSA CONCOMITANTES.

**INFORMAÇÃO AO PACIENTE:** O PACIENTE E SEUS FAMILIARES DEVEM SER INFORMADOS A RESPEITO DA IMPORTÂNCIA DO CUMPRIMENTO ÀS INSTRUÇÕES SOBRE DIETA E SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO, BEM COMO EVITAR O USO DE MEDICAÇÕES SEM A DEVIDA PRESCRIÇÃO MÉDICA, INCLUINDO ANTIÁCIDOS CONTENDO MAGNÉSIO. OS PACIENTES DEVEM SER TAMBÉM MINUCIOSAMENTE INFORMADOS SOBRE OS SINTOMAS DA HIPERCALCEMIA (VER **REAÇÕES ADVERSAS**).

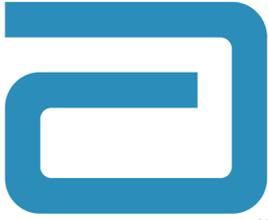
**EXAMES LABORATORIAIS:** NÍVEIS SÉRICOS DE CÁLCIO, FÓSFORO, MAGNÉSIO E FOSFATASE ALCALINA, ASSIM COMO CÁLCIO E FÓSFORO URINÁRIOS DE 24 HORAS DEVEM SER DETERMINADOS PERIODICAMENTE. DURANTE A FASE INICIAL DA MEDICAÇÃO, O CÁLCIO E O FÓSFORO SÉRICOS DEVEM SER DETERMINADOS COM MAIS FREQUÊNCIA (DUAS VEZES POR SEMANA).

### **Interações medicamentosas**

Antiácidos contendo magnésio não devem ser usados concomitantemente com calcitriol, pois tal uso pode levar ao desenvolvimento de hipermagnesemia. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos e doses farmacológicas de análogos da vitamina D em pacientes com hipoparatiroidismo pode resultar em hipercalcemia, a qual pode ser transitória e auto-limitada, ou pode requerer a interrupção da administração dos análogos da vitamina D. O uso concomitante de análogos da vitamina D e glicosídeos cardíacos pode resultar em arritmias cardíacas. Os efeitos da vitamina D podem ser reduzidos em pacientes sob terapia com barbituratos ou anticonvulsivantes. Corticosteróides antagonizam os efeitos dos análogos da vitamina D.

### **Reações adversas**

CASOS RAROS DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE TÊM SIDO RELATADOS, INCLUINDO ANAFILAXIA E HIPEREMIA LOCALIZADA NO LOCAL DE APLICAÇÃO. OBSERVOU-SE, OCASIONALMENTE, DOR LEVE À



INJEÇÃO. AS REAÇÕES ADVERSAS DO CALCITRIOL SÃO, EM GERAL, SIMILARES ÀQUELAS ENCONTRADAS COM EXCESSIVA INGESTÃO DE VITAMINA D. OS SINAIS E SINTOMAS PRECOSES E TARDIOS DE INTOXICAÇÃO POR VITAMINA D, ASSOCIADOS À HIPERCALCEMIA INCLUEM:

**PRECOSES:** FRAQUEZA, CEFALÉIA, SONOLÊNCIA, NÁUSEA, VÔMITO, SECURA NA BOCA, CONSTIPAÇÃO, DOR MUSCULAR, DOR ÓSSEA, GOSTO METÁLICO, ANOREXIA, DOR ABDOMINAL, DESCONFORTO EPIGÁSTRICO.

**TARDIAS:** POLIÚRIA, POLIDIPSIA, ANOREXIA, PERDA DE PESO, NOCTÚRIA, CONJUNTIVITE (POR CÁLCIO), PANCREATITE, FOTOFOBIA, RINORRÉIA, PRURIDO, HIPERTERMIA, DIMINUIÇÃO DA LIBIDO, ELEVAÇÃO DA URÉIA, ALBUMINÚRIA, HIPERCOLESTEROLEMIA, ELEVAÇÃO DA TGO (AST) E TGP (ALT), CALCIFICAÇÃO ECTÓPICA, NEFROCALCINOSE, HIPERTENSÃO, ARRITMIAS CARDÍACAS, DISTROFIA, DISTURBIOS SENSORIAIS, DESIDRATAÇÃO, APATIA, INFECÇÃO NO TRATO URINÁRIO E, RARAMENTE, PSICOSE MANIFESTA.

### **Posologia e administração**

CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol) só deve ser usado para injeção intravenosa.

A dose ótima de CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol) deve ser cuidadosamente determinada para cada paciente. A efetividade da terapêutica com CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol) está baseada na suposição de que cada paciente esteja recebendo uma ingestão diária de cálcio adequada e apropriada. A ingestão diária de cálcio recomendada para adultos é de 800 mg. Para assegurar que cada paciente receba uma ingestão diária adequada, o médico deve prescrever suplementação de cálcio ou instruir o paciente quanto às medidas dietéticas apropriadas.

A dose inicial recomendada de CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol), dependendo da gravidade da hipocalcemia e/ou do hiperparatireoidismo secundário, é 1,0 mcg (0,02 mcg/kg) a 2,0 mcg administrados três vezes por semana, aproximadamente em dias alternados. Doses tão pequenas como 0,5 mcg e tão grandes como 4,0 mcg, três vezes por semana, têm sido usadas como dose inicial. CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol) pode ser administrado através de uma dose intravenosa em *bolus*. Se não for observada uma resposta satisfatória nos parâmetros bioquímicos e nas manifestações clínicas do estado da doença, a dose pode ser aumentada em 0,5 a 1,0 mcg, a intervalos de duas a quatro semanas. Aumentos de dose de 0,25 a 2,0 mcg têm sido usados e doses máximas de até 8 mcg três vezes por semana têm sido relatadas. Durante esse período de titulação de dose, os níveis séricos de cálcio e fósforo devem ser obtidos pelo menos duas vezes por semana e, caso seja observada hipercalcemia ou um produto cálcio x fosfato séricos maior que 70, a medicação deverá ser imediatamente descontinuada,



até que os níveis séricos destes parâmetros retornem aos níveis da normalidade. A administração de calcitriol deve, então, ser reiniciada com uma dose mais baixa. Em resposta à terapia, à medida que os níveis de PTH vão diminuindo, pode haver a necessidade de redução da dose.. Assim, aumentos de dose devem ser individualizados e proporcionais aos níveis PTH e níveis séricos de cálcio e fósforo.

A tabela a seguir é uma abordagem sugerida para a titulação de dose:

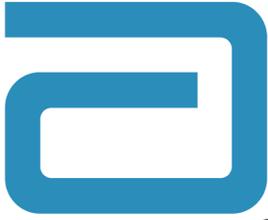
NÍVEIS DE PTH	DOSE DE CALCITRIOL
mantidos ou aumentando	aumentar
diminuição < 30%	aumentar
diminuição > 30% e < 60%	manter
diminuição > 60%	diminuir
uma e meia a três vezes a taxa normal	manter

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à existência de partículas e alteração de cor, antes de sua administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Desprezar a porção não utilizada.

### Superdosagem

A administração de CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol) em quantidades excessivas em relação às necessidades do paciente pode produzir hipercalcemia, hipercalcúria e hiperfosfatemia. A ingestão elevada de cálcio e fosfato, concomitantemente com CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol), pode ocasionar anormalidades similares (ver Advertências e Reações Adversas).

**Tratamento da hipercalcemia e superdosagem em pacientes sob hemodiálise:** o tratamento geral da hipercalcemia (maior que 1 mg/dL acima do limite superior da normalidade) consiste da descontinuação imediata da terapêutica com CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol), instituição de uma dieta pobre em cálcio e retirada dos suplementos de cálcio. A diminuição da concentração de cálcio na solução de dialisato pode ser considerada. Os níveis séricos de cálcio devem ser determinados diariamente até que se observe o retorno a normocalcemia. A hipercalcemia geralmente regride em dois a sete dias. Quando os níveis séricos de cálcio tiverem retornado aos limites da normalidade, a terapêutica com



CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol) pode ser reinstituída com uma dose 0,5 mcg menor que na terapêutica anterior. Os níveis séricos de cálcio devem ser obtidos pelo menos duas vezes por semana durante a titulação da dose. Níveis séricos de cálcio elevados de forma persistente ou acentuada podem ser corrigidos por diálise com uma solução dializadora com baixos níveis de cálcio.

**Tratamento da superdosagem acidental de calcitriol injetável:** o tratamento da superdosagem acidental aguda de CALCIJEX<sup>®</sup> (calcitriol) consiste de medidas gerais de suporte. Determinações seriadas de eletrólitos (especialmente cálcio), taxa de excreção urinária de cálcio e avaliação das anormalidades eletrocardiográficas causadas pela hipercalcemia devem ser obtidas. Tal monitoração é crítica em pacientes recebendo digitálicos. Descontinuação de suplementos de cálcio e dieta pobre em cálcio estão também indicadas em superdosagem acidental. Devido à duração relativamente curta da ação farmacológica do calcitriol, medidas adicionais serão provavelmente desnecessárias. Se ocorrerem níveis séricos de cálcio persistentemente acentuados, existe uma variedade de alternativas terapêuticas que podem ser consideradas, dependendo das condições subjacentes dos pacientes. Tais alternativas incluem o uso de medicações como fosfatos e corticosteróides, assim como medidas para induzir uma apropriada diurese forçada. Medidas de manejo temporário relatadas em literatura incluem: diurese salina forçada, hemodiálise contra uma solução dializadora desprovida de cálcio e o uso de medicações como bisfosfonatos, mitramicina, calcitonina, glicocorticóides e nitrato de gálio.

### **Armazenamento**

A exposição de produtos farmacêuticos ao calor deve ser minimizada. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz.

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

### **USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS HOSPITALARES E PARA-HOSPITALARES**

MS: 1.0553.0116

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo  
CRF-RJ nº 6572

**Fabricado por:**  
Hospira SpA



Liscate –Itália

**Importado por:**

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rio de Janeiro - RJ  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Registrado por:**

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rua Michigan, 735  
São Paulo - SP  
CNPJ 56.998.701/0001-16

**Abbott Center**

Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)