

ANEXO III
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nota: Este RCM foi o anexado a Decisao da Comissao com base no artigo 31, relativa a arbitragem dos medicamentos contendo calcitonina.

Os textos, validos a altura, nao foram revistos ou actualizados pela EMEA e por isso nao representam necessariamente os textos actuais.

CALCITONINA DE SALMÃO INJECTÁVEL

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{ Nome de fantasia do medicamento <dosagem> <forma farmacêutica> }

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Específico da companhia.

Excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A calcitonina está indicada na:

- Prevenção da perda aguda de osso devido a imobilização súbita, tal como acontece nos doentes com fracturas osteoporóticas recentes.
- Doença óssea de Paget
- Hipercalcemia por malignidade

4.2 Posologia e modo de administração

Para utilização subcutânea, intramuscular ou intravenosa (específico do produto) em indivíduos com mais de 18 anos.

A calcitonina de salmão pode ser administrada ao deitar, para reduzir a incidência dos vómitos e náuseas que podem ocorrer, especialmente no início da terapêutica.

Prevenção da perda óssea aguda:

A posologia recomendada é de 100 UI por dia ou 50 UI duas vezes por dia durante 2 a 4 semanas, administrada por via subcutânea ou intramuscular. No final do período de imobilização, a dose pode ser reduzida para 50 UI por dia. O tratamento deve ser mantido até os doentes recuperarem completamente a mobilidade.

Doença óssea de Paget:

A dose recomendada é de 100 UI por dia administrada por via s.c. ou por via i.m., contudo um regime com uma posologia mínima de 50 UI três vezes por semana obteve uma melhoria clínica e bioquímica. A posologia deve ser adaptada às necessidades individuais do doente. A duração do tratamento depende da indicação para o mesmo e da resposta do doente. O efeito da calcitonina pode ser monitorizado pela medição de marcadores adequados da remodelação óssea, tais como a fosfatase alcalina sérica, a hidroxiprolina urinária ou a desoxipiridinolina urinária. A dose pode ser reduzida após melhoria da condição do doente.

Hipercalcemia por malignidade:

A dose inicial recomendada é de 100 UI cada 6 a 8 horas administrada por injecção subcutânea ou intramuscular. A calcitonina de salmão pode ser também administrada por injecção intravenosa após rehidratação prévia.

Se a resposta não for satisfatória após 1 a 2 dias, a dose pode ser aumentada até um máximo de 400 UI em cada 6 a 8 horas. Em situações mais graves ou de emergência, pode ser administrada uma perfusão

intravenosa com doses até 10 UI/Kg de peso corporal em 500 ml de cloreto de sódio a 0,9% durante um período de, pelo menos, 6 horas.

Utilização em idosos, em insuficientes hepáticos e renais

A experiência da utilização de calcitonina em idosos não demonstrou evidência de tolerabilidade reduzida ou necessidade de ajustamento da posologia. O mesmo se aplica a doentes com a função hepática alterada. A depuração metabólica é muito inferior em doentes com insuficiência renal terminal em comparação com os indivíduos saudáveis. Contudo, a relevância clínica destes dados não é conhecida (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

A calcitonina também está contra-indicada em doentes com hipocalcemia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Como a calcitonina é um péptido, há possibilidade de reacções alérgicas sistémicas e reacções do tipo alérgico incluindo casos isolados de choque anafiláctico que têm sido notificados em doentes que receberam tratamento com calcitonina. Tais reacções devem ser diferenciadas do rubor local ou generalizado que são efeitos não alérgicos comuns da calcitonina. (ver secção 4.8). Os doentes com suspeita de sensibilidade à calcitonina devem realizar testes cutâneos antes do início do tratamento.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Após a administração da calcitonina, os níveis séricos de cálcio podem estar transitoriamente abaixo dos níveis normais, sobretudo no início do tratamento de doentes com taxas elevadas de remodelação óssea. Este efeito diminui à medida que há redução da actividade osteoclástica. Contudo, deve haver cuidado com os doentes que recebem tratamento concomitante com glicosídeos cardíacos ou agentes bloqueadores do canais de cálcio. As doses destes medicamentos podem necessitar de ajustamento, dado que os seus efeitos podem ser modificados por alterações das concentrações celulares dos electrólitos.

A utilização de calcitonina em combinação com bifosfonatos pode resultar num efeito aditivo redutor da calcemia.

4.6 Gravidez e aleitamento

A calcitonina não foi estudada em mulheres grávidas. A calcitonina só deve ser utilizada na gravidez se o tratamento for considerado absolutamente essencial pelo médico.

Não se sabe se a substância activa é excretada no leite materno humano. Nos animais a calcitonina de salmão tem demonstrado diminuir a lactação e é excretada no leite (ver 5.3). Consequentemente, durante o tratamento não se recomenda o aleitamento (ver 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados sobre os efeitos da calcitonina injectável na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. A calcitonina injectável pode causar tonturas transitórias (ver 4.8 Efeitos indesejáveis) que podem afectar a capacidade de reacção do doente. Os doentes devem ser alertados da possível ocorrência de tonturas transitórias e caso estas ocorram, não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Categorias de frequência:

Muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1000, <1/100); raros (>1/10000, <1/1000); muito raros (<1/10000), incluindo notificações isoladas

Distúrbios gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas com ou sem vômitos são observadas em aproximadamente 10% dos doentes tratados com calcitonina. O efeito é mais evidente no início da terapêutica e tende a diminuir ou desaparecer com a administração continuada ou com uma redução da dose. Se necessário, pode ser administrado um antiemético. As náuseas/vômitos são menos frequentes quando a administração é feita à noite e após as refeições.

Pouco frequentes: diarreia

Alterações vasculares

Muito frequentes: rubor (facial ou da parte superior do corpo). Estas reacções não são alérgicas mas devidas ao efeito farmacológico e são geralmente observadas 10 a 20 minutos após a administração.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: reacções inflamatórias no local da injecção subcutânea ou intramuscular

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: rash cutâneo

Distúrbios do sistema nervoso

Pouco frequentes: sabor metálico na boca; tonturas

Distúrbios renais e urinários

Pouco frequentes: diurese

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Raros: no caso de doentes com remodelação óssea elevada (doença óssea de Paget e doentes jovens), pode ocorrer uma redução transitória da calcémia, normalmente assintomática, entre a 4^a e a 6^a hora após a administração.

Exames complementares de diagnóstico

Raros: O desenvolvimento de anticorpos neutralizadores da calcitonina é raro. O desenvolvimento destes anticorpos não está normalmente relacionado com perda de eficácia clínica, ainda que a sua presença numa percentagem pequena de doentes após tratamentos de longa duração com calcitonina possa resultar numa resposta reduzida ao medicamento. A presença de anticorpos não parece estar relacionada com reacções alérgicas, que são raras. A regulação negativa dos receptores da calcitonina pode também resultar numa resposta clínica reduzida numa pequena percentagem de doentes após tratamentos de longa duração.

Distúrbios do sistema imunitário

Muito raros: reacções de tipo alérgico graves, tais como broncospasmo, inchaço da língua e garganta, e, em casos isolados, anafilaxia.

4.9 Sobredosagem

Quando as calcitoninas são administradas por via parentérica, as náuseas, vômitos, rubor facial e tonturas são sintomas dependentes da dose. Têm sido administradas doses únicas (até 10000 UI) de calcitonina de salmão injectável, sem outros efeitos adversos que as náuseas e vômitos, e a exacerbação dos efeitos farmacológicos.

Se aparecerem sintomas resultantes de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: hormona antiparatireóideia , código ATC: H05BA01 (calcitonina sintética, salmão)

As propriedades farmacológicas dos péptidos sintéticos e recombinantes têm demonstrado ser quantitativamente e qualitativamente semelhantes.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A calcitonina é uma hormona calciotrópica, que inibe a reabsorção óssea por acção directa nos osteoclastos. A calcitonina de salmão diminui a reabsorção óssea por inibição da actividade osteoclastica via receptores específicos. Em estudos farmacológicos, a calcitonina demonstrou possuir actividade analgésica em modelos animais.

A calcitonina reduz acentuadamente a remodelação óssea, nas situações em que há aumento da reabsorção óssea tais como, na doença óssea de Paget e na perda óssea aguda devido a imobilização súbita.

A ausência de defeito de mineralização com a calcitonina foi demonstrada em estudos histomorfométricos tanto em animais como no ser humano.

Após tratamento com a calcitonina em voluntários saudáveis e em doentes com patologias ósseas, incluindo a doença óssea de Paget e a osteoporose, a reabsorção óssea decresce, conforme demonstrado pela redução na hidroxiprolina e desoxipiridinolina urinárias.

O efeito depletor de cálcio atribuído à calcitonina deve-se quer à diminuição do efluxo de cálcio do osso para o fluido extracelular, quer à inibição da reabsorção tubular renal de cálcio.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais da substância activa

A calcitonina de salmão é rapidamente absorvida e eliminada.

A concentração plasmática máxima é atingida na primeira hora após administração.

Estudos em animais demonstraram que após administração parentérica a calcitonina é primariamente metabolizada via proteólise no rins. Os metabolitos são desprovidos de actividade biológica específica da calcitonina.

Após administração s.c. e i.m. nos humanos, a biodisponibilidade é elevada e semelhante nas duas vias de administração (71 % e 66%, respectivamente).

A calcitonina tem tempos de semi-vida de absorção e eliminação curtos, de 10-15 minutos e 50-80 minutos, respectivamente. A calcitonina de salmão é primaria e quase exclusivamente degradada nos rins, formando fragmentos da molécula farmacologicamente inactivos. Assim, a depuração metabólica é muito reduzida em doentes com insuficiência renal terminal em comparação com os indivíduos saudáveis. Contudo, a relevância clínica destas observações não é conhecida.

A ligação às proteínas plasmáticas é 30 a 40 %.

Características nos doentes

Há uma relação entre a dose de calcitonina administrada por via s.c. e as concentrações plasmáticas máximas. Após a administração parentérica de 100 UI de calcitonina, a concentração plasmática máxima situa-se entre 200 e 400 pg/ ml. Níveis sanguíneos mais elevados podem estar associados a um aumento da incidência de náuseas e vômitos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Realizaram-se estudos convencionais de toxicidade crónica, reprodução, mutagenicidade e carcinogenicidade em animais. A calcitonina de salmão é desprovida de potencial embriotóxico, teratogénico e mutagénico.

Foi notificado um aumento da incidência de adenomas da hipófise em ratos tratados com calcitonina de salmão sintética durante 1 ano. Este efeito foi considerado específico de espécie e sem relevância clínica.

A calcitonina de salmão não atravessa a barreira placentária.

Nos animais lactantes tratados com calcitonina observou-se diminuição da produção do leite. A calcitonina é excretada no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Prazo de validade

6.4 Precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

6.6 Instruções de utilização e manipulação <e eliminação>

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

CALCITONINA HUMANA INJECTÁVEL

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{ Nome de fantasia do medicamento <dosagem> <forma farmacêutica> }

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Específico da companhia

Excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável (específico da companhia)

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A calcitonina está indicada na:

- Prevenção da perda aguda de osso devido a imobilização súbita, tal como acontece nos doentes com fracturas osteoporóticas recentes.
- Doença óssea de Paget
- Hipercalcemias por malignidade

4.2 Posologia e modo de administração

Para utilização subcutânea, intramuscular ou intravenosa (específico do produto) em indivíduos com mais de 18 anos.

A calcitonina humana pode ser administrada ao deitar, para reduzir a incidência dos vômitos e náuseas que podem ocorrer, especialmente no início da terapêutica.

Prevenção da perda óssea aguda:

A posologia recomendada é de 0,5 mg por dia ou 0,25 mg duas vezes por dia durante 2 a 4 semanas, administrada por via subcutânea ou intramuscular. No final do período de imobilização, a dose pode ser reduzida para 0,25 mg por dia. O tratamento deve ser mantido até os doentes recuperarem completamente a mobilidade.

Doença óssea de Paget:

A posologia deve ser adaptada individualmente às necessidades do doente. Como regra, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com uma dose de 0,5 mg por dia administrada por injeção subcutânea ou intramuscular, durante várias semanas. Dependendo da resposta do doente, esta posologia pode ser subsequentemente aumentada para 0,5 mg 2 vezes por dia ou reduzida para terapia de manutenção, por exemplo, para 0,25 mg por dia ou para 0,5 mg duas a três vezes por semana.

Como auxílio à avaliação da eficácia da calcitonina humana deve ser determinada a concentração séricas da fosfatase alcalina e a excreção urinária de hidroxiprolina, antes do início da terapia, durante os primeiros três meses e em intervalos (aproximadamente de 3-6 meses) se houver necessidade de continuar o tratamento. Os ajustamentos da dose devem ser orientados pelas evidências clínicas e radiológicas, bem como pelas alterações da fosfatase alcalina sérica e da excreção urinária de hidroxiprolina.

O tratamento deve ser prolongado por 6 meses ou mais. Se a paragem do tratamento for seguida por exacerbação da actividade da doença (marcado por um aumento dos parâmetros bioquímicos e recorrência dos sintomas ou sinais radiológicos), o tratamento deve ser recomeçado.

Hipercalcemia por malignidade:

No tratamento agudo a calcitonina é administrada na dose de 0,5 mg cada 6 horas por injecção intravenosa lenta, após rehidratação prévia.

O cálcio sérico deve ser monitorizado em cada 6 horas. Doze horas após os níveis de cálcio sérico regressarem ao normal, o tratamento pode ser descontinuado. O efeito terapêutico é geralmente obtido nas primeiras 24 horas de tratamento. Nos doentes com resultados incompletos, o aumento da dose não resulta numa redução acrescida da calcemia. Um novo aumento da calcemia é observado alguns dias após interrupção do tratamento.

Utilização em idosos, em insuficientes hepáticos e renais

A experiência da utilização de calcitonina em idosos não demonstrou evidência de tolerabilidade reduzida ou necessidade de ajustamento da posologia. O mesmo se aplica a doentes com a função hepática alterada. A depuração metabólica é muito inferior em doentes com insuficiência renal terminal em comparação com os indivíduos saudáveis. Contudo, a relevância clínica destes dados não é conhecida (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

A calcitonina também está contra-indicada em doentes com hipocalcemia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Como a calcitonina é um péptido, há possibilidade de reacções alérgicas sistémicas e reacções do tipo alérgico incluindo casos isolados de choque anafiláctico que têm sido notificados em doentes que receberam tratamento com calcitonina. Tais reacções devem ser diferenciadas do rubor local ou generalizado que são efeitos não alérgicos comuns da calcitonina. (ver secção 4.8)

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Após a administração da calcitonina, os níveis séricos de cálcio podem estar transitoriamente abaixo dos níveis normais, sobretudo no início do tratamento de doentes com taxas elevadas de remodelação óssea. Este efeito diminui à medida que há redução da actividade osteoclastica. Contudo, deve haver cuidado com os doentes que recebem tratamento concomitante com glicosídeos cardíacos ou agentes bloqueadores do canais de cálcio. As doses destes medicamentos podem necessitar de ajustamento, dado que os seus efeitos podem ser modificados por alterações das concentrações dos celulares electrolitos.

A utilização de calcitonina em combinação com bifosfonatos pode resultar num efeito aditivo redutor da calcemia.

4.6 Gravidez e aleitamento

A calcitonina não foi estudada em mulheres grávidas. Com base nos estudos realizados em animais não há evidência que a calcitonina seja destituída de potencial teratogénico ou de outros efeitos adversos, no embrião e/ou no feto. A calcitonina só deve ser utilizada na gravidez se o tratamento for considerado absolutamente essencial pelo médico.

Não se sabe se a substância activa é excretada no leite materno humano. Consequentemente, durante o tratamento não se recomenda o aleitamento (ver 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados sobre os efeitos da calcitonina injectável na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. A calcitonina injectável pode causar tonturas transitórias (ver 4.8 Efeitos indesejáveis) que podem afectar a reacção do doente. Os doentes devem ser alertados da possível ocorrência de tonturas transitórias e, caso estas ocorram não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Categorias de frequência:

Muito frequentes ($>1/10$); frequentes ($>1/100, <1/10$); pouco frequentes ($>1/1000, <1/100$); raros ($>1/10000, <1/1000$); muito raros ($<1/10000$), incluindo notificações isoladas

Distúrbios gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas com ou sem vómitos são observadas em aproximadamente 10% dos doentes tratados com calcitonina. O efeito é mais evidente no início da terapêutica e tende a diminuir ou desaparecer com a administração continuada ou com uma redução da dose. Se necessário, pode ser administrado um antiemético. As náuseas/vómitos são menos frequentes quando a administração é feita à noite e após as refeições.

Pouco frequentes : diarreia

Distúrbios vasculares

Muito Frequentes:

Rubor (facial ou da parte superior do corpo). Estas reacções não são alérgicas mas devidas ao efeito farmacológico e são geralmente observadas 10 a 20 minutos após a administração.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: reacções inflamatórias no local da injecção subcutânea ou intramuscular

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: rash cutâneo

Distúrbios do sistema nervoso

Pouco frequentes: sabor metálico na boca; tonturas

Distúrbios renais e urinários

Pouco frequentes: diurese

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Raros: no caso de doentes com remodelação óssea elevada (doença óssea de Paget e doentes jovens), pode ocorrer uma redução transitória da calcémia, normalmente assintomática, entre a 4^a e a 6^a hora após a administração.

Distúrbios do sistema imunitário

Muito raros: reacções de tipo alérgico graves, tais como broncospasmo, inchaço da língua e garganta, e, em casos isolados, anafilaxia.

Exames complementares de diagnóstico

Raros: O desenvolvimento de anticorpos neutralizadores da calcitonina é raro, mesmo em situações de terapêutica de longa duração, uma vez que a sequência de aminoácidos é idêntica à da calcitonina humana endógena

4.9 Sobredosagem

Quando as calcitoninas são administradas por via parentérica, as náuseas, vómitos, rubor facial e tonturas são sintomas dependentes da dose. Contudo, não foram notificados quaisquer casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: hormona antiparatireóideia, código ATC: H05BA03 (calcitonina humana sintética)

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A calcitonina é uma hormona calciotrópica, que inibe a reabsorção óssea por acção directa nos osteoclastos. A calcitonina humana diminui a reabsorção óssea por inibição da actividade osteoclástica via receptores específicos. Em estudos farmacológicos, a calcitonina demonstrou possuir actividade analgésica em modelos animais.

A calcitonina reduz acentuadamente a remodelação óssea nas situações em que há aumento da reabsorção óssea, tais como na doença óssea de Paget e na perda óssea aguda devido a imobilização súbita.

A ausência de defeito de mineralização com a calcitonina foi demonstrada em estudos histomorfométricos tanto em animais como no ser humano.

Após tratamento com a calcitonina em voluntários saudáveis e em doentes com patologias ósseas, incluindo a doença óssea de Paget e a osteoporose, a reabsorção óssea decresce, conforme demonstrado pela redução na hidroxiprolina e desoxipiridinolina urinárias.

O efeito depletor de cálcio atribuído à calcitonina deve-se quer à diminuição do efluxo de cálcio do osso para o fluído extracelular, quer à inibição da reabsorção tubular renal de cálcio.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração de uma dose única de calcitonina sintética humana, por via intramuscular e subcutânea a absorção sistémica da calcitonina exógena é rápida, os níveis séricos máximos são atingidos em 20 minutos após administração por ambas as vias. A média das concentrações plasmáticas máximas é de 4 ng/ml após injecção i.m. e 3-5 ng/ ml após injecção subcutânea com doses de 0,5 mg. As doses (0,5 mg) administradas por via subcutânea e i.m. são bioequivalentes em termos das AUCs séricas. As concentrações máximas e os valores AUC da calcitonina exógena sérica aumentam proporcionalmente às doses de 0,25 mg e 0,50 mg de calcitonina humana sintética quando administradas por via subcutânea. A calcitonina exógena é rapidamente eliminada da circulação, o tempo de semi-vida médio aparente é de 1,1 h após administração i.m. e 1,1-1,4 h após administração subcutânea.

Em condições de estado estacionário, a depuração metabólica média de 600 ml/min manteve-se constante durante a perfusão intravenosa da calcitonina humana. Após uma injecção intravenosa única de calcitonina humana foi observado um valor médio de 720 ml/min. A média de volume de distribuição aparente é de 11,4 l, que corresponde a 0,15 l/kg, calculada para um peso corporal de 75 kg.

Após uma injecção única de calcitonina-I humana sintética, 95 % da dose é excretada na urina de 48 horas; 2.4 % da dose mantém-se inalterada (calcitonina-I) e o resto sob a forma de produtos de degradação iodados.

A calcitonina humana é primariamente e quase exclusivamente degradada nos rins, formando fragmentos da molécula farmacologicamente inactivos. Consequentemente, a depuração metabólica é muito inferior em doentes com insuficiência renal terminal em comparação com indivíduos saudáveis. Contudo, a relevância clínica destes dados não é conhecida

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A calcitonina humana não é directamente mutagénica nas bactérias ou nos sistemas eucarióticos *in vitro*, ou nos testes *in vivo* nos mamíferos. Os resultados dos testes mutagénicos realizados em bactérias na presença de um sistema de activação metabólico foram positivos.

Estes resultados são provavelmente a consequência da oxidação dos aminoácidos libertados por hidrólise ou um reflexo de uma alteração do crescimento bacteriano por produtos de hidrólise e não são considerados como indicadores de mutagenicidade da calcitonina humana.

Não se realizaram estudos de carcinogenicidade a longo prazo com calcitonina humana.

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com calcitonina humana.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Prazo de validade

6.4 Precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

6.6 Instruções de utilização e manipulação <e eliminação>

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ELCATONINA INJECTÁVEL

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{ Nome de fantasia do medicamento <dosagem> <forma farmacêutica> }

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A elcatonina é um análogo da calcitonina de enguia.

Excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A elcatonina está indicada na:

- Prevenção da perda aguda de osso devido a imobilização súbita, tal como acontece nos doentes com fracturas osteoporóticas recentes.
- Doença óssea de Paget
- Hipercalcemia por malignidade

4.2 Posologia e modo de administração

Para utilização intramuscular ou intravenosa em indivíduos com mais de 18 anos.

A elcatonina pode ser administrada ao deitar, para reduzir a incidência dos vómitos e náuseas que podem ocorrer, especialmente, no início da terapêutica.

Prevenção da perda óssea aguda:

A posologia recomendada é de 40 UI diárias durante 2 a 4 semanas, administradas por via intramuscular. No final do período de imobilização, a dose pode ser reduzida para 40 UI em dias alternados. O tratamento deve ser mantido até os doentes recuperarem completamente a mobilidade.

Doença óssea de Paget:

A posologia recomendada é de 40 UI por dia administrada por via i.m., contudo um regime com uma dosagem mínima de 40 UI três vezes por semana obteve uma melhoria clínica e bioquímica. A posologia deve ser adaptada individualmente às necessidades do doente. O efeito da calcitonina pode ser monitorizado pela medição de marcadores adequados da remodelação óssea, tais como a fosfatase alcalina sérica, a hidroxiprolina ou a desoxipiridinolina urinárias. A duração do tratamento depende da indicação para o mesmo e da resposta do doente, mas deve ter a duração mínima de três meses. A dose pode ser reduzida após melhoria da condição do doente.

Hipercalcemia por malignidade:

A posologia inicial recomendada é de 40 UI em cada 6 a 8 horas administrada por via intramuscular. Para além disso, a elcatonina pode ser administrada por via intravenosa após rehidratação prévia.

Se a resposta não for satisfatória após 1 a 2 dias, a dose pode ser aumentada até um máximo de 80 UI cada 6 a 8 horas.

Utilização em idosos, em insuficientes hepáticos e renais

A experiência da utilização de calcitonina em idosos não demonstrou evidência de tolerabilidade reduzida ou necessidade de ajustamento da posologia. O mesmo se aplica a doentes com a função hepática alterada. A depuração metabólica é muito inferior em doentes com insuficiência renal terminal em comparação com os indivíduos saudáveis. Contudo, a relevância clínica destes dados não é conhecida (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

A calcitonina também está contra-indicada em doentes com hipocalcemia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Como a calcitonina é um péptido, há possibilidade de reacções alérgicas sistémicas e reacções de tipo alérgico, incluindo casos isolados de choque anafiláctico que têm sido notificados em doentes que receberam tratamento com calcitonina. Tais reacções devem ser diferenciadas do rubor local ou generalizado que são efeitos não alérgicos comuns da calcitonina. (ver secção 4.8). Nos doentes em que haja suspeita de sensibilidade à calcitonina devem realizar-se testes dérmicos antes do início do tratamento com elcatonina.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Após a administração da elcatonina, os níveis séricos de cálcio podem estar transitoriamente abaixo dos níveis normais, sobretudo no início do tratamento de doentes com taxas elevadas de remodelação óssea. Este efeito diminui à medida que há redução da actividade osteoclástica. Contudo, deve haver cuidado com os doentes que recebem tratamento concomitante com glicosídeos cardíacos ou agentes bloqueadores dos canais de cálcio. As doses destes medicamentos podem necessitar de ajustamento, dado que os seus efeitos podem ser modificados por alterações das concentrações dos electrólitos celulares.

A utilização de calcitonina em combinação com bifosfonatos pode resultar num efeito aditivo redutor da calcemia.

4.6 Gravidez e aleitamento

A elcatonina não foi estudada em mulheres grávidas. A elcatonina só deve ser utilizada na gravidez se o tratamento for considerado absolutamente essencial pelo médico.

Não se sabe se a substância activa é excretada no leite materno humano. Consequentemente, durante o tratamento não se recomenda o aleitamento (ver 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados sobre os efeitos da elcatonina injectável na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. A elcatonina injectável pode causar tonturas transitórias (ver 4.8 Efeitos indesejáveis) que podem afectar a capacidade de reacção do doente. Os doentes devem ser alertados da possível ocorrência de tonturas transitórias e caso estas ocorram, não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis observados durante o tratamento com elcatonina são semelhantes aos que foram descritos com a administração de calcitonina de salmão.

Categorias de frequência:

Muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1000, <1/100); raros (>1/10000, <1/1000); muito raros (<1/10000), incluindo notificações isoladas

Distúrbios gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas com ou sem vômitos são observadas em aproximadamente 10% dos doentes tratados com calcitonina. O efeito é mais evidente no início da terapêutica e tende a diminuir ou desaparecer com a administração continuada ou com uma redução da dose. Se necessário, pode ser administrado um antiemético. As náuseas/vômitos são menos frequentes quando a administração é feita à noite e após as refeições.

Pouco frequentes: diarreia

Alterações vasculares

Muito frequentes: rubor (facial ou da parte superior do corpo). Estas reacções não são alérgicas mas devidas ao efeito farmacológico e são geralmente observadas 10 a 20 minutos após a administração.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: reacções inflamatórias no local da injecção subcutânea ou intramuscular

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: rash cutâneo

Distúrbios do sistema nervoso

Pouco frequentes: sabor metálico na boca; tonturas

Distúrbios renais e urinários

Pouco frequentes: diurese

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Raros: no caso de doentes com remodelação óssea elevada (doença óssea de Paget e doentes jovens), pode ocorrer uma redução transitória da calcémia, normalmente assintomática, entre a 4^a e a 6^a hora após a administração.

Exames complementares de diagnóstico

Raros: O desenvolvimento de anticorpos neutralizadores da calcitonina é raro. O desenvolvimento destes anticorpos não está normalmente relacionado com perda de eficácia clínica, ainda que a sua presença numa percentagem pequena de doentes após tratamento de longa duração com calcitonina possa resultar numa resposta reduzida ao medicamento. A presença de anticorpos não parece estar relacionada com reacções alérgicas, que são raras. A regulação negativa dos receptores da calcitonina pode também resultar numa resposta clínica reduzida numa pequena percentagem de doentes após tratamentos de longa duração.

Distúrbios do sistema imunitário

Muito raros: reacções de tipo alérgico graves, tais como broncospasmo, inchaço da língua e garganta, e, em casos isolados, anafilaxia.

4.9 Sobredosagem

Quando as calcitoninas são administradas por via parentérica, as náuseas, vômitos, rubor facial e tonturas são sintomas dependentes da dose. Se aparecerem sintomas resultantes de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: hormona antiparatireóideia , código ATC: H05B A04 (elcatonina)

As propriedades farmacológicas dos péptidos sintéticos e recombinantes têm demonstrado ser quantitativamente e qualitativamente semelhantes.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A calcitonina é uma hormona calciotrópica, que inibe a reabsorção óssea por acção directa nos osteoclastos. A calcitonina diminui a reabsorção óssea por inibição da actividade osteoclastica via receptores específicos. Em estudos farmacológicos, a calcitonina demonstrou possuir actividade analgésica em modelos animais.

A calcitonina reduz acentuadamente a remodelação óssea, nas situações em que há aumento da reabsorção óssea tais como, na doença óssea de Paget e na perda óssea aguda devido a imobilização súbita.

A ausência de defeito de mineralização com a calcitonina foi demonstrada em estudos histomorfométricos tanto em animais como no ser humano.

Após tratamento com a calcitonina em voluntários saudáveis e em doentes com patologias ósseas, incluindo a doença óssea de Paget e a osteoporose, a reabsorção óssea decresce, conforme demonstrado pela redução na hidroxiprolina e desoxipiridinolina urinária.

O efeito depletor de cálcio atribuído à calcitonina deve-se quer à diminuição do efluxo de cálcio do osso para o fluido extracelular, quer à inibição da reabsorção tubular renal de cálcio.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais da substância activa

A elcatonina é rapidamente absorvida e eliminada.

A concentração plasmática máxima é atingida na primeira hora após administração.

Estudos em animais demonstraram que após administração parentérica a elcatonina é primariamente metabolizada via proteólise no rins. Os metabolitos são desprovidos de actividade biológica específica da elcatonina.

Após administração i.m. nos humanos, a biodisponibilidade é elevada e similar às outras calcitoninas. A elcatonina tem tempos de semi-vida de absorção e eliminação curtos, de aproximadamente 4 horas. A totalidade de elcatonina e seus metabolitos é excretada por via renal (73%) e biliar (7%).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Realizaram-se estudos convencionais de toxicidade crónica, reprodução e mutagenicidade em animais. A elcatonina é desprovida de potencial embriotóxico, teratogénico e mutagénico.

A elcaltonina não atravessa a barreira placentária.

Nos animais lactantes tratados com calcitonina observou-se diminuição da produção do leite. A calcitonina é extretada no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

- 6.1 Lista de excipientes**
- 6.2 Incompatibilidades**
- 6.3 Prazo de validade**
- 6.4 Precauções especiais de conservação**
- 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**
- 6.6 Instruções de utilização e manipulação <e eliminação>**

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

CALCITONINA DE SALMÃO INTRANASAL

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome de fantasia do medicamento <dosagem> <forma farmacêutica>}

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Específico da Companhia

Excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para pulverização nasal

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose pós-menopáusica estabelecida tendo em vista a redução do risco de fracturas vertebrais.

Não foi demonstrada uma redução nas fracturas da anca.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia recomendada de calcitonina intransal no tratamento da osteoporose pós menopáusica estabelecida é de 200 UI uma vez por dia. O uso de calcitonina intransal é recomendado em associação com uma adequada ingestão de cálcio e vitamina D. Este é um tratamento prolongado (ver secção 5.1, Propriedades Farmacodinâmicas).

Utilização em idosos, em insuficientes hepáticos e insuficientes renais

A vasta experiência de utilização da calcitonina intransal nos doentes idosos não demonstrou evidência de redução da tolerabilidade ou necessidade de alteração posológica. O mesmo se aplica a doentes com funções renal ou hepática alteradas.

Utilização em crianças

Uma vez que a calcitonina intransal está indicada em mulheres pós-menopáusicas, a sua utilização em crianças não é apropriada.

Nota:

As instruções completas para a utilização do medicamento pelo doente constam do folheto informativo.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à calcitonina (ver secção 4.8 "Efeitos Indesejáveis"), ou a qualquer dos excipientes da formulação (ver secção 6.1 "Lista de excipientes").

A calcitonina também está contra-indicada em doentes com hipocalcemia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do início do tratamento deve-se efectuar um exame nasal e, em caso de perturbações nasais, a medicação não deve ser iniciada. Se ocorrer ulceração grave da mucosa nasal (por exemplo, penetração abaixo da mucosa nasal ou associação com hemorragia intensa), deve-se descontinuar a

administração intranasal de calcitonina. Em caso de ulceração moderada, a medicação deve ser temporariamente interrompida até à cura.

Como a calcitonina é um péptido, há possibilidade de ocorrência de reacções alérgicas sistémicas e reacções de tipo alérgico, incluindo casos isolados de choque anafiláctico, que têm sido notificados em doentes tratados com calcitonina intranasal. Nos doentes com suspeita de sensibilidade à calcitonina, deve realizar-se um teste cutâneo antes do início do tratamento.

O excipiente cloreto de benzalcónio é um irritante e pode causar irritação da mucosa nasal (específico de companhia).

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram notificadas interacções medicamentosas com a calcitonina de salmão intranasal.

4.6 Gravidez e aleitamento

Uma vez que a calcitonina intranasal está indicada em mulheres pós-menopáusicas, não se realizaram estudos em mulheres grávidas ou a amamentar. Assim, a calcitonina intranasal não deve ser administrada nestas doentes.

Contudo, estudos realizados em animais não revelaram potencial embriotóxico e teratogénico. A calcitonina de salmão parece não atravessar a barreira placentária em animais.

Não é conhecido se a calcitonina de salmão é excretada no leite materno humano. Nos animais, a calcitonina tem demonstrado diminuir a lactação e ser excretada no leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados sobre o efeito da calcitonina intranasal na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A calcitonina intranasal pode causar tonturas transitórias (ver secção 4.8. “Efeitos indesejáveis”), que podem afectar a capacidade de reacção do doente. Os doentes devem ser alertados para a possível ocorrência de tonturas transitórias e caso estas ocorram, não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Categorias de frequências:

Muito frequentes ($>1/10$); *frequentes* ($>1/100, <1/10$); *pouco frequentes* ($>1/1000, <1/100$); *raros* ($>1/10000, <1/1000$); *muito raros* ($<1/10000$), incluindo notificações isoladas

Distúrbios gastrointestinais

Frequentes: náuseas, diarreia, dor abdominal

Pouco frequentes: vômitos

Alterações vasculares

Frequentes: rubor

Pouco frequentes: hipertensão

Distúrbios respiratórios

Muito frequentes: rinite (incluindo nariz seco, edema nasal, congestão nasal, espirros e rinite alérgica), sintomas inespecíficos do nariz (ex.: irritação das fossas nasais, rash papular, parosmia, eritema, abrasão)

Frequentes: rinite ulcerativa, sinusite, epistaxis, faringite

Pouco frequentes: tosse

Estes efeitos são geralmente ligeiros (em cerca de 80% das notificações) e requerem descontinuação do tratamento em menos de 5% dos casos.

Distúrbios do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, cefaleias, disgeusia

Perturbações dos órgãos sensoriais

Pouco frequentes: perturbação da visão

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: edema (edema da face, edema periférico e anasarca)

Afecções músculoesqueléticos

Frequentes: dor músculo-esquelética

Pouco frequentes: artralgia

Distúrbios do sistema imunitário

Pouco frequentes: reacções de hipersensibilidade tais como reacções cutâneas generalizadas, rubor, edema (edema da face, edema periférico e anasarca), hipertensão, artralgia e prurido

Muito raros: reacções de tipo alérgico e anafilactoides tais como taquicardia, hipotensão, colapso circulatório e choque anafiláctico.

Exames complementares de diagnóstico

Raros: O desenvolvimento de anticorpos neutralizadores da calcitonina é raro. O desenvolvimento destes anticorpos não está normalmente relacionado com perda de eficácia clínica, ainda que a sua presença numa percentagem pequena de doentes após tratamento de longa duração com doses elevadas de calcitonina possa resultar numa resposta reduzida ao medicamento. A presença de anticorpos não parece estar relacionada com reacções alérgicas, que são raras. A regulação negativa dos receptores da calcitonina pode também resultar numa resposta clínica reduzida numa pequena percentagem de doentes após tratamentos de longa duração com doses elevadas.

Distúrbios gerais

Frequentes: fadiga

Pouco frequentes: sintomas tipo-gripe

4.9 Sobredosagem

Quando a calcitonina é administrada por via parentérica, as náuseas, vómitos, rubor facial e tonturas são sintomas dependentes da dose. Têm sido administradas parentericamente doses únicas (até 10.000 UI) de calcitonina de salmão sem ocorrência de outros efeitos adversos para além das náuseas e vómitos e a exacerbação dos efeitos farmacológicos. É portanto expectável que estes efeitos adversos ocorram em caso de sobredosagem com calcitonina intranasal. Contudo, a calcitonina tem sido administrada por via intranasal em doses únicas até 1600 UI e em doses iguais ou inferiores a 800 UI por dia, durante três dias consecutivos, sem ocorrência de qualquer efeito adverso grave. Caso ocorram sintomas de sobredosagem o tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: hormona antiparatiroideia, código ATC: H05BA01 (calcitonina, salmão)

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A calcitonina é uma hormona calciotrópica, que inibe a reabsorção óssea por acção directa nos osteoclastos. A calcitonina de salmão diminui a reabsorção óssea, por inibição da actividade osteoclástica via receptores específicos.

A calcitonina reduz acentuadamente a remodelação óssea, nas situações em que há aumento da reabsorção do osso tal como acontece na osteoporose.

A ausência de defeito de mineralização com a calcitonina foi demonstrada em estudos histomorfométricos tanto em animais como no ser humano.

Em estudos farmacológicos, a calcitonina demonstrou possuir actividade analgésica em modelos animais.

A calcitonina intransal induziu uma resposta biológica clinicamente relevante no Homem, conforme demonstrado por um aumento da excreção urinária de cálcio, fósforo e sódio (através da redução da sua reabsorção tubular), e diminuição na excreção urinária da hidroxiprolina. A administração crónica de calcitonina intransal diminui significativamente os marcadores bioquímicos de remodelação óssea, tais como telopeptídos C séricos (sCTX) e as isoenzimas ósseas da fosfatase alcalina.

O tratamento com calcitonina intransal resulta num aumento estatisticamente significativo 1-2 % na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, que é evidente após 1 ano de tratamento, mantendo-se nos 5 anos seguintes. A DMO da anca mantém-se.

Num ensaio clínico realizado durante 5 anos em mulheres pós-menopáusicas (estudo PROOF), a administração de 200 UI de calcitonina de salmão intransal resultou numa redução de 33 % no risco relativo de desenvolvimento de fracturas vertebrais. O risco relativo de desenvolvimento de fracturas vertebrais, em todas as doentes tratadas com doses de 200 UI por dia foi de 0,67 (I.C.95%: 0,47-0,97) em comparação com o grupo placebo (tratado apenas com vitamina D e cálcio). O risco absoluto de desenvolvimento de fracturas vertebrais durante 5 anos foi reduzido de 25,9% no grupo placebo para 17,8% no grupo tratado com 200 UI. Não foi demonstrada uma redução nas fracturas da anca.

A posologia recomendada de calcitonina de salmão intransal no tratamento da osteoporose pós-menopáusica estabelecida é de 200 UI uma vez por dia. Doses mais elevadas não foram mais eficazes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da calcitonina de salmão administrada por via intransal são difíceis de quantificar devido à baixa sensibilidade e especificidade dos métodos de imunoensaio utilizados nos estudos efectuados até à data. A biodisponibilidade da dose de 200 UI é de 2 a 15 % da obtida por via parentérica. A calcitonina intransal é rapidamente absorvida através da mucosa nasal, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas na 1^a hora após a administração. O tempo de semi-vida de eliminação é de, aproximadamente, 16 a 43 minutos, não havendo evidência de acumulação com administração múltipla. Doses superiores à dose recomendada resultam em concentrações sanguíneas mais elevadas (conforme demonstrado pelo aumento da AUC), no entanto a biodisponibilidade relativa não aumenta. Como acontece com outras hormonas polipeptídicas, as concentrações plasmáticas de calcitonina de salmão não são indicadores directos da resposta terapêutica, pelo que não será vantajosa a sua monitorização. Desta forma, a actividade da calcitonina é avaliada usando os parâmetros clínicos de eficácia.

A ligação às proteínas plasmáticas é de 30 a 40 %.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Realizaram-se estudos convencionais de toxicidade crónica, reprodução, mutagenicidade e carcinogenicidade em animais. A tolerância nasal foi estudada em cães e macacos.

A calcitonina de salmão é desprovida de potencial embriotóxico, teratogénico e mutagénico. A administração diária de doses elevadas da formulação de calcitonina contendo 0,01% de cloreto de benzalcónio, durante 26 semanas, foi bem tolerada em macacos.

Foi notificado um aumento da incidência de adenomas da hipófise em ratos tratados com calcitonina sintética de salmão durante 1 ano. Este efeito foi considerado específico de espécie e sem relevância clínica.

A calcitonina de salmão não atravessa a barreira placentária.

Nos animais lactantes tratados com calcitonina observou-se diminuição da produção de leite. As calcitoninas são excretadas no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

- 6.1 Lista de excipientes**
- 6.2 Incompatibilidades**
- 6.3 Prazo de validade**
- 6.4 Precauções especiais de conservação**
- 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**
- 6.6 Instruções de utilização e manipulação**

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ELCATONINA INTRANASAL

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome de fantasia do medicamento <dosagem> <forma farmacêutica>}

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A elcatonina é um análogo da calcitonina de enguia.

Excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para pulverização nasal.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose pós-menopáusica estabelecida tendo em vista a redução do risco de fracturas vertebrais.

Não foi demonstrada uma redução nas fracturas da anca.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia recomendada de calcitonina intranasal no tratamento da osteoporose pós-menopáusica estabelecida é de 80 UI uma vez por dia. O uso de calcitonina intranasal é recomendado em associação com uma adequada ingestão de cálcio e vitamina D. Este é um tratamento prolongado. (ver secção 5.1, Propriedades Farmacodinâmicas).

Utilização em idosos, em insuficientes hepáticos e insuficientes renais

A experiência de utilização da calcitonina intranasal nos doentes idosos não demonstrou evidência de redução da tolerabilidade ou necessidade de alteração posológica. O mesmo se aplica a doentes com funções renal ou hepática alteradas.

Utilização em crianças

Uma vez que a calcitonina intranasal está indicada em mulheres pós-menopáusicas, a sua utilização em crianças não é apropriada.

Nota

As instruções completas para a utilização do medicamento pelo doente constam do folheto informativo.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à calcitonina (ver secção 4.8 "Efeitos Indesejáveis"), ou a qualquer dos excipientes da formulação (ver secção 6.1 "Lista de excipientes").

A calcitonina também está contra-indicada em doentes com hipocalcemia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do início do tratamento deve-se efectuar um exame nasal e em caso de perturbações nasais, a medicação não deve ser iniciada. Se ocorrer ulceração grave na mucosa nasal (por exemplo, penetração abaixo da mucosa nasal ou associação com hemorragia intensa), deve-se descontinuar a administração intranasal de calcitonina. Em caso de ulceração moderada a medicação deve ser temporariamente interrompida até à cura.

Como a calcitonina é um péptido, há possibilidade de ocorrência de reacções alérgicas sistémicas e reacções de tipo alérgico, incluindo casos isolados de choque anafiláctico que têm sido notificados em doentes tratados com calcitonina intranasal. Nos doentes com suspeita de sensibilidade à calcitonina, deve-se realizar um teste cutâneo antes do início do tratamento.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram notificadas interacções medicamentosas com a elcatonina intranasal.

4.6 Gravidez e aleitamento

Uma vez que a calcitonina intranasal está indicada em mulheres pós-menopáusicas, não se realizaram estudos em mulheres grávidas ou a amamentar. Assim, a calcitonina intranasal não deve ser administrada nestas doentes. Contudo, estudos realizados em animais não revelaram potencial embriotóxico e teratogénico. A elcatonina parece não atravessar a barreira placentária em animais.

Não é conhecido se a elcatonina é excretada no leite materno humano. Portanto, não se aconselha o aleitamento durante o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados sobre o efeito da calcitonina intranasal na capacidade de conduzir e utilizarmáquinas. A calcitonina intranasal pode causar tonturas transitórias (ver secção 4.8. “Efeitos indesejáveis”) que podem afectar a capacidade de reacção do doente. Os doentes devem ser alertados para a possível ocorrência de tonturas transitórias e caso estas ocorram, não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis observados durante o tratamento com elcatonina são semelhantes aos que foram descritos com a administração de calcitonina de salmão.

Categorias de frequências:

Muito frequentes ($>1/10$); frequentes ($>1/100, <1/10$); pouco frequentes ($>1/1000, <1/100$); raros ($>1/10000, <1/1000$); muito raros ($<1/10000$), incluindo notificações isoladas

Distúrbios gastrointestinais

Frequentes: náuseas, diarreia, dor abdominal.

Pouco frequentes: vómitos.

Alterações Vasculares

Frequentes: rubor.

Pouco frequentes: hipertensão.

Distúrbios respiratórios

Muito frequentes: rinite (incluindo nariz seco, edema nasal, congestão nasal, espirros e rinite alérgica), sintomas inespecíficos do nariz (ex.: irritação das fossas nasais, rash papular, parosmia, eritema, abrasão).

Frequentes: rinite ulcerativa, sinusite, epistaxis, faringite.

Pouco frequentes: tosse.

Estes efeitos são geralmente ligeiros (em cerca de 80% das notificações) e requerem descontinuação do tratamento em menos de 5% dos casos.

Distúrbios do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, cefaleias, disgeusia.

DISTÚRBIOS DOS ORGÃOS DOS SENTIDOS

Pouco frequentes: alteração da visão.

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: edema (edema facial, edema periférico e anasarca).

Afecções musculoesqueléticas

Frequentes: dor músculo-esquelética.

Pouco frequentes: artralgia.

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes: reacções de hipersensibilidade tais como reacções cutâneas generalizadas, rubor, edema (edema da face, edema periférico e anasarca), hipertensão, artralgia e prurido.

Muito raros: reacções de tipo alérgico e anafilactoides tais como taquicardia, hipotensão, colapso circulatório e choque anafiláctico.

Exames complementares de diagnóstico

Raros: O desenvolvimento de anticorpos neutralizadores da calcitonina é raro. O desenvolvimento destes anticorpos não está normalmente relacionado com perda de eficácia clínica, ainda que a sua presença numa percentagem pequena de doentes após tratamentos de longa duração com doses elevadas de calcitonina possa resultar numa resposta reduzida ao medicamento. A presença de anticorpos não parece estar relacionada com reacções alérgicas que são raras. A regulação negativa dos receptores da calcitonina pode também resultar numa resposta clínica reduzida numa pequena percentagem de doentes após tratamentos de longa duração com doses elevadas.

Distúrbios gerais

Frequentes: fadiga.

Pouco frequentes: sintomas tipo-gripe.

4.9 Sobredosagem

Quando a calcitonina é administrada por via parentérica, as náuseas, vômitos, rubor facial e tonturas são sintomas dependente da dose. No entanto, não foram registados casos de sobredosagem. Se aparecerem sintomas de sobredosagem o tratamento deverá ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: hormona antiparatiroideia, código ATC: H05B A04 (elcatonina)

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A calcitonina é uma hormona calciotrópica, que inibe a reabsorção óssea por acção directa nos osteoclastos. A elcatonina diminui a reabsorção óssea, por inibição da actividade osteoclástica via receptores específicos.

A calcitonina reduz acentuadamente a remodelação óssea, nas situações em que há aumento da reabsorção do osso, tal como a osteoporose.

A ausencia de defeito de mineralizacao com a calcitonina foi demonstrada em estudos histomorfométricos tanto em animais como no ser humano.

Em estudos farmacológicos, a calcitonina demonstrou possuir actividade analgésica em modelos animais.

A calcitonina intranasal induziu uma resposta biológica clinicamente relevante no Homem, conforme demonstrado por um aumento da excreção urinária de cálcio, fósforo e sódio (através da redução da sua reabsorção tubular), e diminuição na excreção urinária da hidroxiprolina. A administração crónica de calcitonina intranasal diminui significativamente os marcadores bioquímicos de remodelação óssea, tais como telopéptidos C séricos (sCTX) e as isoenzimas ósseas da fosfatase alcalina.

O tratamento com calcitonina intranasal resulta num aumento estatisticamente significativo de 1-2 % na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, que é evidente após 1 ano de tratamento, mantendo-se nos 5 anos seguintes. A DMO da anca mantém-se.

Num ensaio clínico realizado durante 5 anos em mulheres pós-menopáusicas (estudo PROOF), a administração de 200 UI de calcitonina de salmão intranasal resultou numa redução de 33 % no risco relativo de desenvolvimento de fracturas vertebrais. O risco relativo de desenvolvimento de fracturas vertebrais, em todas as doentes tratadas com doses diárias de 200 UI por dia foi de 0,67 (I.C.95%: 0,47-0,97) em comparação com o grupo placebo (tratado apenas com cálcio e vitamina D). O risco absoluto de desenvolvimento de fracturas vertebrais durante 5 anos foi reduzido de 25,9% no grupo placebo para 17,8% no grupo tratado com 200 UI. Não foi demonstrada uma redução nas fracturas da anca.

A posologia recomendada de elcatonina no tratamento da osteoporose pós menopáusica estabelecida é de 80 UI uma vez por dia. Doses mais elevadas não foram mais eficazes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da elcatonina administrada por via intranasal são difíceis de quantificar devido à baixa sensibilidade e especificidade dos métodos de imunoensaio utilizados nos ensaios efectuados até à data. A biodisponibilidade da dose de 40 UI é de 45 a 53% da obtida por administração parentérica. A calcitonina intranasal é absorvida rapidamente através da mucosa nasal, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas na 1ª hora após a administração. Doses superiores à dose recomendada resultam em concentrações sanguíneas mais elevadas (conforme demonstrado pelo aumento da AUC), no entanto a biodisponibilidade relativa não aumenta. Como acontece com outras hormonas polipeptídicas, as concentrações plasmáticas de elcatonina não são indicadores directos da resposta terapêutica, pelo que não será vantajosa a sua monitorização. Desta forma, a actividade da calcitonina é avaliada usando os parâmetros clínicos de eficácia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Realizaram-se estudos convencionais de toxicidade crónica, reprodução e mutagenicidade em animais. A tolerância nasal foi estudada em cães e ratos.

A elcatonina é desprovida de potencial embriotóxico, teratogénico e mutagénico. A administração intranasal diária de doses elevadas da formulação de elcatonina contendo 2% de glicirrizinato de amónio, durante 12 semanas, foi bem tolerada em ratos e cães.

A elcatonina não atravessa a barreira placentária.

Nos animais lactantes tratados com calcitonina observou-se diminuição da produção de leite. A calcitoninas é excretada no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Prazo de validade

6.4 Precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

6.6 Instruções de utilização e manipulação

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO