

Anexo I

**Lista de nomes, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração,
Titulares da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros**

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien, Áustria	Calcitonin 'Novartis' 100 I.E./ml - Lösung zur Injektion und Infusion	100 IU/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien, Áustria	Calcitonin 'Novartis' 50 I.E./ml - Lösung zur Injektion und Infusion	50 IU/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien, Áustria	Calcitonin 'Novartis' 100 I.E. - Nasalspray	100 IU/ml	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien, Áustria	Calcitonin 'Novartis' 200 I.E. - Nasalspray	200 IU/ml	Spray nasal, solução	Via nasal
Áustria	UCB Pharma GmbH Geiselbergstraße 17-19/2, 5.Stock 1110 Wien, Áustria	Ucecal 100 I.E. - Nasalspray	100 IU/ml	Spray nasal, solução	Via nasal
Bélgica	Novartis Pharma NV Medialaan 40 1800 Vilvoorde Bélgica	Miacalcic	50 IE/0,5 ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea e via intramuscular
Bélgica	Novartis Pharma NV Medialaan 40 1800 Vilvoorde Bélgica	Miacalcic	100 IE/ 2 ml	Spray nasal, solução	Via nasal
Bélgica	Novartis Pharma NV Medialaan 40 1800 Vilvoorde Bélgica	Miacalcic	200 IE/2 ml	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Novartis Pharma NV Medialaan 40 1800 Vilvoorde Bélgica	Miacalcic	100 IE/1 ml	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Bélgica	Novartis Pharma NV Medialaan 40 1800 Vilvoorde Bélgica	Miacalcic	50 IE/0,5 ml	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Bélgica	Nycomed Belgium sca/cva Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Steocalcin	100 IE	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Bélgica	Nycomed Belgium sca/cva Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Steocalcin	100 IE	Seringa pré-cheia	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Bélgica	Nycomed Belgium sca/cva Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Steocalcin	50 IE	Seringa pré-cheia	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Nycomed Belgium sca/cva Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Steocalcin	50 IE	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Bélgica	Nycomed Belgium sca/cva Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Steocalcin	100 IE	Spray nasal, solução	Via nasal
Bulgária	Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nuernberg, Alemanha	Miacalcic Nasal	200 IU/dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Bulgária	Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nuernberg, Alemanha	Miacalcic	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, UK	Miacalcic nasal spray 200iu	200IU	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	Novartis s.r.o. Pharma, Gemini, Budova B Na Pankráci 1724/129 Praha 4 140 00 República Checa	MIACALCIC 100 I.U.INJEKCE	100 I.U./ML	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
República Checa	Novartis s.r.o. Pharma, Gemini, Budova B Na Pankráci 1724/129 Praha 4 140 00 República Checa	MIACALCIC 50 I.U.INJEKCE	50 I.U./ML	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
República Checa	Novartis s.r.o. Pharma, Gemini, Budova B Na Pankráci 1724/129 Praha 4 140 00 República Checa	MIACALCIC NASAL 200	200 I.U./dose	Spray nasal, solução	Via nasal
República Checa	Medicom International s.r.o. Páteřní 7 635 00 Brno República Checa	TONOCALCIN 200 I.U.NOSNÍ SPREJ	200 I.U./dose, 2000 I.U./ML	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, DK-2100 Østerbro, Dinamarca	Miacalcic	100 IU/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, DK-2100 Østerbro, Dinamarca	Miacalcic Nasal	200 IU/dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finlândia	Miacalcic	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finlândia	Miacalcic Nasal	200 IU/dose	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Zambon France 13 rue René Jacques 92138 Issy les Moulineaux Cedex - França	Cadens	50 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Zambon France 13 rue René Jacques 92138 Issy les Moulineaux Cedex - França	Cadens	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Cediat Medifusion 11 bis rue du Colisée 75008 Paris - França	Calcitonine Cédiat	50 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Cediat Medifusion 11 bis rue du Colisée 75008 Paris - França	Calcitonine Cédiat	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Laboratoire Pharmy II Strategy center 26 rue des Gaudines 78100 Saint Germain en Laye - França	Calcitonine Pharmy II	50 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Laboratoire Pharmy II Strategy center 26 rue des Gaudines 78100 Saint Germain en Laye - França	Calcitonine Pharmy II	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Laboratoire Sandoz 49 avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret - França	Calcitonine Sandoz	50 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris - França	Calsyn	50 IU/ 0,5 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris - França	Calsyn	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Novartis Pharma SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison - França	Cibacalcine	0,25 mg	Pó e solvente para solução para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Novartis Pharma SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison - França	Cibacalcine	0,50 mg	Pó e solvente para solução para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Novartis Pharma SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison - França	Miacalcic	50 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Zambon France 13 rue René Jacques 92138 Issy les Moulineaux Cedex - França	Staporos	50 UI/ml	Solução injectável em seringa pré-cheia	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Zambon France 13 rue René Jacques 92138 Issy les Moulineaux Cedex - França	Staporos	100 UI/ml	Solução injectável em seringa pré-cheia	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
França	Zambon France 13 rue René Jacques 92138 Issy les Moulineaux Cedex - França	Staporos	100 UI/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstr. 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Karil 100 I.E. Injektionslösung	100 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstr. 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Karil 200 I.E. Nasenspray	200 I.U. / dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Alemanha	CT Arzneimittel GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Alemanha	Calcitonin-CT 100 I.E./0,1ml Nasenspray	100 I.U. / dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Alemanha	CT Arzneimittel GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Alemanha	Calcitonin-CT 100 I.E./ml Ampullen	100 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	CT Arzneimittel GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Alemanha	Calcitonin-CT 50 I.E./ml Ampullen	50 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Alemanha	Calcihexal 100	100 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Alemanha	Calcihexal 50	50 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	mibe GmbH Arzneimittel Münchener Str. 15 D-06796 Brehna Alemanha	Ostostabil 100 I.E.	100 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	mibe GmbH Arzneimittel Münchener Str. 15 D-06796 Brehna Alemanha	Ostostabil 50 I.E.	50 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Alemanha	Calcitonin-ratiopharm 100 I.E. Ampullen	100 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Alemanha	Calcitonin-ratiopharm 50 I.E. Ampullen	50 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Alemanha	Calcitonin-ratiopharm Nasenspray	100 I.U. / dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Alemanha	Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk Bunsenstr. 4 D-22946 Trittau Alemanha	Calcitonin 100 I.E.- Rotexmedica	100 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk Bunsenstr. 4 D-22946 Trittau Alemanha	Calcitonin 50 I.E.- Rotexmedica	50 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Alemanha	Calcitonin Sandoz 100 I.E. / Sprühstoß Nasenspray	100 I.U. / dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Alemanha	Stadapharm GmbH Stadastr. 2-18 D-61118 Bad Vilbel Alemanha	Calcitonin Stada 100 I.E. Injektionslösung	100 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	Stadapharm GmbH Stadastr. 2-18 D-61118 Bad Vilbel Alemanha	Calcitonin Stada 50 I.E. Injektionslösung	50 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Str. 5 D-27472 Cuxhaven Alemanha	Osteos 100 I.E./ml	100 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Alemanha	TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Str. 5 D-27472 Cuxhaven Alemanha	Osteos 50 I.E./ml	50 I.U. / 1 ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Grécia	NOVARTIS (HELLAS) A.E.B.E. 12th Km National Highway Metamorfosi Attikis 14451	MIACALCIC	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Grécia	NOVARTIS (HELLAS) A.E.B.E. 12th Km National Highway Metamorfosi Attikis 14452	MIACALCIC	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	RAFARM A.E.B.E. KORINTHOU 12, NEO PSYCHIKO 15451	ALICITONIN	200IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	NOVENDIA PHARMACEUTICALS LTD HERAKLEIOU AVENUE 425 AND OLYMPIAS 28, NEO HERAKELION	NYLEX	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Grécia	NOVENDIA PHARMACEUTICALS LTD HERAKLEIOU AVENUE 425 AND OLYMPIAS 28, NEO HERAKELION	NYLEX	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	NOVENDIA PHARMACEUTICALS LTD HERAKLEIOU AVENUE 425 AND OLYMPIAS 28, NEO HERAKELION	NYLEX	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	IASIS PHARMACEUTICALS FYLLIS AVENUE 137, KAMATERO 13451	CALCO	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	IASIS PHARMACEUTICALS FYLIS AVENUE 137, KAMATERO 13452	CALCO	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	IASIS PHARMACEUTICALS FYLIS AVENUE 137, KAMATERO 13453	CALCO	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	SANOFI-AVENTIS AEBE SYGGROU AVENUE 348, BUILDING A KALITHEA 17674	CALSYNAR	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Grécia	SANOFI-AVENTIS AEBE SYGGROU AVENUE 348, BUILDING A KALITHEA 17674	CALSYNAR	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	SANOFI-AVENTIS AEBE SYGGROU AVENUE 348, BUILDING A KALITHEA 17674	CALSYNAR	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	PHARMANEL LTD MARATHONOS 106 GERAKAS ATTIKIS 15344	TOSICALCIN	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Grécia	PHARMANEL LTD MARATHONOS 106 GERAKAS ATTIKIS 15344	TOSICALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	PHARMANEL LTD MARATHONOS 106 GERAKAS ATTIKIS 15344	TOSICALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	GENEPHARM SA 18TH KM MARATHONOS AVENUE PALLINI ATTIKIS 15351	GENECALCIN	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Grécia	GENEPHARM SA 18TH KM MARATHONOS AVENUE PALLINI ATTIKIS 15352	GENECALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	GENEPHARM SA 18TH KM MARATHONOS AVENUE PALLINI ATTIKIS 15353	GENECALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	FARAN ABEE PRODUCTION AND DISTRIBUTION OF MEDICINES ACHAIAS AND TRIZOINIAS NEA KIFISSIA 14564	TONOCALCIN	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Grécia	FARAN ABEE PRODUCTION AND DISTRIBUTION OF MEDICINES ACHAIAS AND TRIZOINIAS NEA KIFISSIA 14566	TONOCALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	FARMEDIA SA ATHINAS 22 AND APOLLONOS GERAKAS ATTIKIS 15344	OSTIFIX	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	FARMEDIA SA ATHINAS 22 AND APOLLONOS GERAKAS ATTIKIS 15345	OSTIFIX	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	ANFARM HELLAS PERIKLEOUS 53-57 ATHENS	MIADENIL	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Grécia	ANFARM HELLAS PERIKLEOUS 53-57 ATHENS	MIADENIL	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	BIOMEDICA-CHEMICA S.A G. LYRA 25, KIFISSIA	NORCALCIN	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Grécia	BIOMEDICA-CHEMICA S.A G. LYRA 25, KIFISSIA	NORCALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	BIOMEDICA-CHEMICA S.A G. LYRA 25, KIFISSIA	NORCALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	NYCOMED HELLAS S.A. KIFISSIAS AVENUE 196, HALANDRI 15231	NEOSTESIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	NYCOMED HELLAS S.A. KIFISSIAS AVENUE 196, HALANDRI 15232	NEOSTESIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	KLEVA AFBEE PARNITHOS AVENUE 189, ACHARNES ATTIKIS 13675	ALCITON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	KLEVA AFBEE PARNITHOS AVENUE 189, ACHARNES ATTIKIS 13676	ALCITON	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	RAFARM A.E.B.E. KORINTHOU 12, NEO PSYCHIKO 15451	RAFACALCIN	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	RAFARM A.E.B.E. KORINTHOU 12, NEO PSYCHIKO 15452	RAFACALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	RAFARM A.E.B.E. KORINTHOU 12, NEO PSYCHIKO 15453	RAFACALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	ELPEN SA PHARMACEUTICAL INDUSTRY MARATHONOS AVENUE 95 PIKERMİ ATTİKİS 19009	TENDOLON	50 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Grécia	ELPEN SA PHARMACEUTICAL INDUSTRY MARATHONOS AVENUE 95 PIKERMİ ATTİKİS 19009	TENDOLON	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Grécia	ELPEN SA PHARMACEUTICAL INDUSTRY MARATHONOS AVENUE 95 PIKERMİ ATTİKİS 19009	TENDOLON	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	ELPEN SA PHARMACEUTICAL INDUSTRY MARATHONOS AVENUE 95 PIKERMI ATTIKIS 19009	TENDOLON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	ROTTAPHARM HELLAS ACHAIAS AND TRIZOINIAS NEA KIFISSIA 14564	LATONINA	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	ROTTAPHARM HELLAS ACHAIAS AND TRIZOINIAS NEA KIFISSIA 14564	LATONINA	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	AURORA PHARMACEUTICALS SA EVROU 4 AND MESSINIAS 2 GERAKAS 15344	CROCALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	AURORA PHARMACEUTICALS SA EVROU 4 AND MESSINIAS 2 GERAKAS 15344	CROCALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	VOCATE PHARMACEUTICALS SA GOUNARI 150, GLYFADA 16674	IRICALCIN	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Grécia	VOCATE PHARMACEUTICALS SA GOUNARI 150, GLYFADA 16674	IRICALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	VOCATE PHARMACEUTICALS SA GOUNARI 150, GLYFADA 16674	IRICALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	ADEPHARM MARNI 54 ATHENS	SALMOTEN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	BELKA HELLAS KAPODISTRIOU AND KORINTHOU 12 NEO PSYCHIKO 15451	VELKACALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	BELKA HELLAS KAPODISTRIOU AND KORINTHOU 12 NEO PSYCHIKO 15451	VELKACALCIN	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via intramuscular

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	BROS LTD AYGIS AND GALINIS 15 KIFISSIA	BROSIDON	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	BROS LTD AYGIS AND GALINIS 15 KIFISSIA	BROSIDON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	BROS LTD AYGIS AND GALINIS 15 KIFISSIA	BROSIDON	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via intramuscular
Grécia	EVAGGELOS KALOFOLIAS IAPHARM MENANDROU 54 ATHENS 10431	ROTHRIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	EVAGGELOS KALOFOLIAS IAPHARM MENANDROU 54 ATHENS 10431	ROTHRIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	PHARMATHEN ABEE DERVENAKION 6 PALLINI ATTIKIS 15351	CALCI-10	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	PHARMATHEN ABEE DERVENAKION 6 PALLINI ATTIKIS 15351	CALCI-10	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	PHARMANEL PHARMACEUTICALS SA MARATHONOS 106 GERAKAS 15344	AUROCALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	PHARMANEL PHARMACEUTICALS SA MARATHONOS 106 GERAKAS 15344	AUROCALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	VERISFIELD (UK) LTD, U.K. 41 Chalton street, London, NW1 1JD, United Kingdom	TRANSCALCIUM	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	VIVAX PHARMACEUTICALS LTD, DERVENAKION 38 GERAKAS 15344	CALCICONTROL	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	VIVAX PHARMACEUTICALS LTD, DERVENAKION 38 GERAKAS 15344	CALCICONTROL	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	HELP ABEE VALAORITOU 10, METAMORFOSI ATTIKIS 144 52	MIOSER	100 IU/1ML AMP	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Grécia	HELP ABEE VALAORITOU 10, METAMORFOSI ATTIKIS 144 52	MOSER	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	HELP ABEE VALAORITOU 10, METAMORFOSI ATTIKIS 144 52	MOSER	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	Vianex SA, Tatoiou street, 18th km Athens-Lamia National Road 146 71 Nea Erythrea Grécia	REDICALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	Vianex SA, Tatoiou street, 18th km Athens-Lamia National Road 146 71 Nea Erythrea Grécia	REDICALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	S.J.A. PHARM LTD ARKOLEON 11 KATW PATISSIA	ASSOCALS	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	ARS MEDENDI KARANIKOLOPOULOS KARAMANLI VALAORITOU 7 HALANDRI 15232	ARSIPOR	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	DOCTUM PHARMACEUTICALS 1ST KM PAIANIAS- MARKOPOULOU AVENUE PAIANIA 19002	DOCTADRYLE	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	DOCTUM PHARMACEUTICALS 1ST KM PAIANIAS- MARKOPOULOU AVENUE PAIANIA 19002	DOCTADRYLE	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	BIOSPRAY ABEE FAVIEROU STREET 39 Athens 10438	CALCITON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	MEDITRINA LTD HERAKLEITOU 117 HALANDRI 15238	OSTOPLUS	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	MEDITRINA LTD HERAKLEITOU 117 HALANDRI 15238	OSTOPLUS	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	BALU COMMERCE OF PARAPHARMACEUTICALS AND COSMETICS 30TH KM ATHENS- LAVRION AVENUE MARKOPOULO 19003	CALSAL	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	BALU COMMERCE OF PARAPHARMACEUTICALS AND COSMETICS 30TH KM ATHENS- LAVRION AVENUE MARKOPOULO 19003	CALSAL	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	LEOVAN M. LEON AND CO MENANDROU 54 ATHENS 10432	OSIVAN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	LEOVAN M. LEON AND CO MENANDROU 54 ATHENS 10432	OSIVAN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	MINERVA PHARMACEUTICALS SA KIFISSOU AVENUE 122 PERISTERI 1231	NOPREMIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	REMEDINA ABEE GOUNARI 25 & AREOS KAMATERO ATTIKIS 13451	SAL-CAL	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	MED-ONE AFBEE AGIOU PETROU 30 AND EPAMEINONDA ACHARNES 13675	LIXOCAM	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	MED-ONE AFBEE AGIOU PETROU 30 AND EPAMEINONDA ACHARNES 13675	LIXOCAM	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	VOTANIA SA PEGASSOU 18 PARADEISOS MAROUSSIOU 15125	CALSATON	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	VOTANIA SA PEGASSOU 18 PARADEISOS MAROUSSIOU 15125	CALSATON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	ZWITTER PHARMACEUTICALS LTD PENTELIS AVENUE 34- 36 15234	CALTEC	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	IAMATICA MON. LTD CHALANDRIOU 6A AGIA PARASKEVI	IAMACALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	FERAKON LTD MENANDROU 85 ATHENS	PLUSTON	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	FERAKON LTD MENANDROU 85 ATHENS	PLUSTON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	FARAN ABEE PRODUCTION AND DISTRIBUTION OF MEDICINES ACHAIAS AND TRIZOINIAS NEA KIFISSIA 14564	ALFATON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	IASIS PHARMACEUTICALS FYLIS AVENUE 137, KAMATERO 13451	OSANIT	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	IASIS PHARMACEUTICALS FYLIS AVENUE 137, KAMATERO 13451	OSANIT	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	TARGET PHARMA LTD MENANDROU 54 ATHENS 10431	CALCITONIN / TARGET	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	TARGET PHARMA LTD MENANDROU 54 ATHENS 10431	CALCITONIN / TARGET	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	GABRIEL HEALTH PHARMACEUTICALS LTD GRIG. KOYSIDI 14 ZOGRAFOU ATHENS 15772	GALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	VIOFAR LTD ETHNIKIS ANTISTASEOS AND TRIFYLLIAS ACHARNES 13671	SALMOCALCIN	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	VIOFAR LTD ETHNIKIS ANTISTASEOS AND TRIFYLLIAS ACHARNES 13671	SALMOCALCIN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	PHARMEX S.A. KIFISSOU AVENUE 132 PERISTERI 121 31 ATHENS	CALCIPHAR	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	ALPHA GENERICS THERAPY AEBEF KORYTSAS 13 KIFISSIA 14561	CALCITHERAPY	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	ALAPIS ABEE AYTOKRATOROS NIKOLAOU 2 ATHENS 17671	FARMICALCINE	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	MEDIMAR SA MEDICINES COSMETICS KIFISSIAS 13 THESSALONIKI 54655	ZYOSTON	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	MEDIMAR SA MEDICINES COSMETICS KIFISSIAS 13 THESSALONIKI 54655	ZYOSTON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	A. HATZIANTONOGLOU- VELTIPHARM LTD DELIGIORGI 55-57 ATHENS 10437	CLARISPREN	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	SANUS OE KARANIKOLOPOULOS- KAKLAMANI VALAORITOU 7 HALANDRI 15232	CALOSTON	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	SANUS OE KARANIKOLOPOULOS- KAKLAMANI VALAORITOU 7 HALANDRI 15232	CALOSTON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	FARMEDIA SA ATHINAS 22 AND APOLLONOS GERAKAS ATTIKIS 15344	CALCIDERON	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	FARMEDIA SA ATHINAS 22 AND APOLLONOS GERAKAS ATTIKIS 15344	CALCIDERON	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	MEDARTE PHARMACEUTICALS ABE SPYROU VRETOU 10 METAMORFOSI 14452	CALCYTONIL	100IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal
Grécia	MEDHEL HELLAS PHARMACEUTICAL INDUSTRY 30TH KM ATHENS- LAVRION AVENUE MARKOPOULO 19003	CALC-UP	200 IU/DOSE	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Lisapharma S.p.A. Via Licinio 11, Erba(Como) 22036 Itália	CALCO 100 NE/ml injekció	100 NE/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Hungria	Lisapharma S.p.A. Via Licinio 11, Erba(Como) 22036 Itália	CALCO 50 NE/ml injekció	50 NE/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Hungria	Novartis Hungária Kft. Bartók Béla út 43-47. Budapest 1114 Hungria	MIACALCIC 50 NE/ml oldatos injekció és infúzió	50 NE/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Hungria	Novartis Hungária Kft. Bartók Béla út 43-47. Budapest 1114 Hungria	MIACALCIC 200 NE oldatos orrspray	200 NE/ metered dose	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Novartis Hungária Kft. Bartók Béla út 43-47. Budapest 1114 Hungria	MIACALCIC 100 NE/ml oldatos injekció és infúzió	100 NE/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Hungria	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3., Ulm 89070 Alemanha	CALCITONIN- ratiopharm 200 NE/adag oldatos orrspray	200 NE/ metered dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Islândia	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, DK- 2100, København Ø, Dinamarca	Miacalcic	100 a.e. MI	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Islândia	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, DK- 2100, København Ø, Dinamarca	Miacalcic Nasal	200 a.e. MI	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals Uk Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey, Reino Unido	Miacalcic	100 IU/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals Uk Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey, Reino Unido	Miacalcic	50 IU/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea e via intramuscular
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals Uk Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey, Reino Unido	Miacalcic	100 IU	Spray nasal, solução	Via nasal
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals Uk Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey, Reino Unido	Miacalcic	200 IU	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals Uk Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey, Reino Unido	Ostulex	200IU in 1ml	Spray nasal, solução	Via nasal
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals Uk Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey, Reino Unido	Miakaril	200 IU	Spray nasal, solução	Via nasal
Itália	NOVARTIS FARMA SPA Largo Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio - VARESE	CALCITONINA SANDOZ	100 UI/ml	Solução injectável e para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Itália	NOVARTIS FARMA SPA Largo Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio - VARESE	CALCITONINA SANDOZ	50 UI/ml	Solução injectável e para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	ALFA WASSERMANN SPA via Enrico Fermi, 1 65020 Alanno -PESCARA	TONOCALCIN	100 UI/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Itália	ALFA WASSERMANN SPA via Enrico Fermi, 1 65020 Alanno -PESCARA	TONOCALCIN	50 UI/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Itália	ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO SRL del Mare 36 - 00040 Pomezia - Roma	POROSTENINA	100 UI/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Itália	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA Via Licinio, 11 22036 Erba - COMO	CALCO	50 UI/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPharma Via Licinio, 11 22036 Erba - COMO	CALCO	100 UI/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Luxemburgo	NOVARTIS PHARMA GMBH 25, ROONSTRASSE D 90429 NUERNBERG	Karil Nasenspray	200ui/1d.	Spray nasal, solução	Via nasal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido	Miacalcic Solution for Injection 100IU/ml	100IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido	Miacalcic Nasal 200 Nasal Spray Solution 200IU/dose	200IU/dose	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Noruega	Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalén 0401 Oslo, Noruega	Miacalcic	100 IE/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea e via intramuscular
Noruega	Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalén 0401 Oslo, Noruega	Miacalcic Nasal	200 IE/ml	Spray nasal, solução	Via nasal
Polónia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel, Alemanha	Calcistad 50	50 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Polónia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel, Alemanha	Calcistad 100	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A. Wincentego st. Pola 21 58-500, Jelenia Góra, Polónia	Calcitonin 100 Jelfa	100 IU/ml	Injectável	Via subcutânea
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg, Alemanha	Miacalcic	50 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg, Alemanha	Miacalcic	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg, Alemanha	Miacalcic Nasal 200	200 IU/dose	Spray nasal	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Alfa Wassermann S.p.A. Via Enrico Fermi, 1 65020 - Alanno (Pescara) Itália	Tonocalcin	200 IU/dose	Spray nasal, líquido	Via nasal
Polónia	Alfa Wassermann S.p.A. Via Enrico Fermi, 1 65020 - Alanno (Pescara) Itália	Tonocalcin	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Portugal	Sociedade de Produtos Farmacêuticos Wander, Lda. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Calcitonina Wander 200	200 U.I./dose	Solução para inalação por nebulização	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Miacalcic 200 Spray Nasal	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Osseocalcina 200	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Salcat	100 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Salcat	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Portugal	Grünenthal, S.A. Rua Alfredo da Silva, 16 2610-016 Amadora Portugal	Calcitonina de Salmão Ostinate 200 U.I. Solução para Pulverização Nasal	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Portugal	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Calsyn 200	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	BIOSAÚDE - PRODUTOS FARMACÊUTICOS, LDA. Av. José Malhoa - Edifício Malhoa Plaza nº 2, piso-escritório 2.2 1070-325 Lisboa Portugal	Osteodon	200 U.I./dose	Solução para inalação por nebulização	Via nasal
Portugal	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Calcitonina de Salmão Farmoz 200 U.I. Solução para Pulverização Nasal	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Portugal	ToLife - Produtos Farmacêuticos, S.A. Avenida do Forte, 3 - Edifício Suécia III, Piso 1 2794-093 Carnaxide Portugal	Calcitonina de Salmão Tolife 200 UI solução para pulverização nasal	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 - Venda Nova 2700-487 Amadora Portugal	Calcitonina de Salmão Generis 200 U.I. Solução para Pulverização Nasal	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Portugal	Arrowblue Produtos Farmacêuticos S.A. Av. D. João II, Torre Fernão de Magalhães - 10 Esqº 1998-025 Lisboa Portugal	Calcitonina de Salmão Arrowblue	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal
Portugal	Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Zona Industrial do Lagedo 3465-157 Santiago de Besteiros Portugal	Calcitonina de Salmão Labesfal	200 U.I./dose	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	NOVENDIA PHARMACEUTICALS LTD. 425 Irakliou Avenue, 14122 Atena, Grécia	NYLEX 100 UI/dose	1100 UI/ml,	Spray nasal, solução	Via nasal
Roménia	NOVENDIA PHARMACEUTICALS LTD. 425 Irakliou Avenue, 14122 Atena, Grécia	NYLEX	100 UI / ml	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Roménia	NOVENDIA PHARMACEUTICALS LTD. 425 Irakliou Avenue, 14122 Atena Grécia	NYLEX	2200 UI / ml	Spray nasal, solução	Via nasal
Roménia	NOVARTIS PHARMA GmbH, Roonstrasse 25D-90429 Nürnberg, Alemanha	MIACALCIC	50 UI/ml	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
República Eslovaca	ratiopharm International GmbH Graf-Arco-Strasse 3, Ulm D-89070 Alemanha	Calcitonin-ratiopharm 200 Nasal	200 IU	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Praha 4 140 00 República Checa	Miacalcic 50 IU/1 ml	50 IU/1 ml	Solução injectável, concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Praha 4 140 00 República Checa	Miacalcic 100 IU/1 ml	100 IU/1 ml	Solução injectável, concentrado para solução para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Praha 4 140 00 República Checa	Miacalcic Nasal 100	100 IU	Spray nasal, solução	Via nasal
República Eslovaca	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Praha 4 140 00 República Checa	Miacalcic Nasal 200	200 IU	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Eslovaca	Alfa Wassermann S.p.A. Via Enrico Fermi 1, Alanno 65020 Itália	Osteodon 200 I.U.	200 IU	Spray nasal, solução	Via nasal
República Eslovaca	Medicom International s.r.o. Páteřní 7 635 00 Brno República Chec	TONOCALCIN 100 IU nosová aerodisperzia	100 IU/0,1 ml	Spray nasal, solução	Via nasal
República Eslovaca	Medicom International s.r.o. Páteřní 7 635 00 Brno República Checa	TONOCALCIN 200 IU nosová aerodisperzia	200 IU/0,1 ml	Spray nasal, solução	Via nasal
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, Nurnberg 90429, Alemanha	Miacalcic 100 i.e./ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	100 i.e./ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, Nurnberg 90429, Alemanha	Miacalcic 200 i.e./odmerek pršilo za nos, raztopina	2200 i.e./ml	Spray nasal, solução	Via nasal
Espanha	ALMIRALL, S.A.Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona	CALCITONINA ALMIRALL 100 UI solución inyectable	100 UI	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Espanha	ALMIRALL, S.A.Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona	CALCITONINA ALMIRALL 200 UI solución para pulverización nasal	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	ALMIRALL, S.A.Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona	CALCITONINA ALMIRALL 200 UI solución para pulverización nasal en envase unidosis	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal
Espanha	MEDA PHARMA S.A.U Avda. de Castilla, 2. Edif. Berlin. 2ª planta. Parque Empresarial San Fernando San Fernando de Henares Madrid 28830 Espanha	CALCITONINA HUBBER 100 UI solución inyectable	100 UI	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Espanha	MEDA PHARMA S.A.U Avda. de Castilla, 2. Edif. Berlin. 2ª planta. Parque Empresarial San Fernando San Fernando de Henares Madrid 28830 Espanha	CALCITONINA HUBBER 200 UI solución para pulverización nasal multidosis	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	SANOFI AVENTIS, S.A.Josep Plá, 2 Barcelona 08019 Espanha	CALSYNAR 100 UI polvo y disolvente para solución inyectable	100 UI	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Espanha	SANOFI AVENTIS, S.A.Josep Plá, 2 Barcelona 08019 Espanha	CALSYNAR 200 UI solucion para pulverizacion nasal	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal
Espanha	SANOFI AVENTIS, S.A.Josep Plá, 2 Barcelona 08019 Espanha	CALSYNAR 200 UI solucion para pulverizacion nasal en envase unidosis	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal
Espanha	SANOFI AVENTIS, S.A.Josep Plá, 2 Barcelona 08019 Espanha	CALSYNAR 50 UI polvo y disolvente para solución inyectable	50 UI	Pó e solvente para solução para perfusão	Via subcutânea e via intramuscular

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A.Gran Via de les Corts Catalanes, 764 Barcelona 08013 Espanha	MIACALCIC 100 UI solución inyectable y para perfusión	100 UI	Solução injectável	Via subcutânea e via intramuscular
Espanha	NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A.Gran Via de les Corts Catalanes, 764 Barcelona 08013 Espanha	MIACALCIC 200 UI solución para pulverización nasal	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal
Espanha	NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A.Gran Via de les Corts Catalanes, 764 Barcelona 08013 Espanha	OSEOTOTAL 200 UI solución para pulverización nasal	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal
Espanha	LABORATORIO PADRO, S.A.Gran Via de les Corts Catalanes, 764 barcelona 08013 Espanha	OSPOR 200 UI solución para pulverización nasal	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS CENTRUM, S.A Sagitario, 14 03006 Alicante	OSTEOBION 200 UI solución para pulverización nasal	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal
Espanha	ALFA WASSERMANN, S.P.A.Via Enrico Fermi, 1 Alanno Scalo (Pescaro) 65020 Itália	TONOCALTIN 200 UI solución para pulverización nasal	200 UI	Spray nasal, solução	Via nasal
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suécia	Miacalcic®	100 IE/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea e via intramuscular
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP ARNHEM	Calcitonine-Sandoz 100 IE/ml, oplossing voor injectie en infusie	100 IE/ml	Solução injectável/para perfusão	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Estado membro no EEE	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR	Miacalcic 50 IU/ml Ampoules	50 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR	Miacalcic 100 IU/ml Ampoules	100 IU/ml	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR	Miacalcic 200 IU Nasal Spray	200 IU	Spray nasal, solução	Via nasal
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR	Miacalcic 400 IU /2ml Solution for Injection and infusion	400 IU	Solução injectável	Via subcutânea, via intramuscular e via intravenosa

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a
alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado das
formulações injetáveis de calcitonina
e a
suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado das formulações
intranasais de calcitonina

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica dos medicamentos que contêm calcitonina (ver Anexo I)

A calcitonina é um composto hipocalcémico segregado pela tiroide. As suas propriedades hipocalcémicas são mediadas principalmente através da inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.

As formulações parentéricas de calcitonina foram aprovadas pela primeira vez na Europa em 1973. Desde 1987, a calcitonina tem também estado disponível como uma formulação intranasal. A calcitonina encontra-se atualmente autorizada na maioria dos Estados-Membros europeus.

A calcitonina injetável está disponível como uma solução para injetáveis ou para perfusão em 50, 100 ou 200 Unidades Internacionais (UI)/ml. Uma UI corresponde a aproximadamente 0,2 µg de calcitonina de salmão sintética. O medicamento pode ser administrado pelas vias intramuscular, subcutânea ou intravenosa. A formulação intranasal está disponível em 100 ou 200 Unidades Internacionais (UI)/ml.

Mais recentemente, foi desenvolvida uma nova formulação oral de calcitonina que consiste na hormona peptídica e em 5-CNAC (ácido 8-(N-2-hidroxi5-cloro-benzoil)-amino-caprílico), um potenciador da absorção gastrointestinal de péptidos recentemente desenvolvido. Esta nova formulação oral não foi submetida para aprovação em nenhum dos Estados-Membros da UE.

Foram anteriormente levantados receios sobre a eficácia de certas indicações, o que resultou numa consulta nos termos do Artigo 12.º da Diretiva 75/319/CE (correspondente ao Artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE) em 2000. Após revisão dos dados disponíveis, o CHMP (anteriormente CPMP) adotou um parecer, em 21 de novembro de 2002, sobre uma relação risco-benefício favorável da calcitonina injetável nas seguintes indicações:

- prevenção da perda óssea aguda devida a imobilização súbita, como no caso de doentes com fraturas osteoporóticas recentes;
- doença de Paget;
- hipercalemia tumoral.

Relativamente à calcitonina intranasal, a relação risco-benefício só foi considerada favorável:

- no tratamento de osteoporose pós-menopáusica estabelecida para reduzir o risco de fraturas vertebrais. Não foi demonstrada uma diminuição das fraturas da anca.

Foi publicada uma Decisão da Comissão relativa a este anterior procedimento de consulta em 12 de junho de 2003.

Foram levantados, e analisados em diferentes momentos, receios relativamente a uma possível associação entre a calcitonina e o cancro da próstata. Contudo, a revisão dos dados disponíveis na altura pelas Autoridades Competentes Nacionais não indicou uma relação causal. Este assunto foi, no entanto, mantido sob vigilância apertada.

Em novembro de 2010, foram observados resultados preliminares de segurança relacionados com o cancro da próstata durante dois ensaios clínicos para a nova formulação oral de calcitonina. Com base nesta nova informação de segurança, o Reino Unido solicitou o parecer do Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), nos termos do Artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos que contêm calcitonina deverão ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

O CHMP reviu os dados de curto e longo prazo atualmente disponíveis sobre a eficácia da calcitonina nas indicações autorizadas (de acordo com a Decisão da Comissão de 12 de junho de 2003), bem como a informação sobre o risco de cancro com calcitonina de estudos pré-clínicos, ensaios clínicos, notificações espontâneas pós-comercialização no mercado, estudos farmacoepidemiológicos e literatura publicada. O CHMP também examinou a informação fornecida por outras entidades durante o procedimento de consulta.

- **Eficácia**

As indicações atualmente autorizadas de acordo com o resultado do procedimento de consulta anterior que foi concluído em 2003, foram revistas no procedimento atual.

Para além da literatura publicada relativa ao uso de calcitonina injetável para a hipercalemia tumoral, esta indicação é também suportada pelo seu uso estabelecido na prática clínica.

No que respeita ao uso de calcitonina injetável na prevenção de perda óssea aguda, os dados relativos à eficácia baseiam-se na literatura publicada. O CHMP concluiu que foram fornecidos alguns dados sobre a eficácia nesta indicação, principalmente pelo estudo de Tsakalakos *et al.*

Relativamente à doença de Paget, os dados relativos à eficácia baseiam-se na literatura publicada de um conjunto de pequenos estudos, em que a duração do tratamento se situou na maioria dos casos entre 3-18 meses. Com base nestes dados, o CHMP confirmou os benefícios da calcitonina injetável no tratamento de curta duração da doença de Paget.

A indicação de prevenção de fraturas na osteoporose é suportada pelos resultados de um estudo com dupla ocultação, controlado com placebo, de dimensão aceitável, conhecido como o estudo PROOF (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures* [prevenção da recorrência de fraturas osteoporóticas]). Este estudo pivô mostrou que apenas uma das doses investigadas – 200 UI de calcitonina/dia estava associada com um efeito estatisticamente significativo, embora para esta dose, não tenha sido alcançado o significado estatístico quando se analisaram os doentes com pelo menos 2 novas fraturas vertebrais. Para além da falta de uma relação dose-resposta, os resultados deste estudo estão também limitados por importantes limitações metodológicas (falta de ajuste para análises múltiplas e percentagem muito elevada de doentes que descontinuaram o estudo). Mesmo quando se ignoram estas limitações, o benefício clínico global da calcitonina na osteoporose parece ser muito modesto, com uma redução absoluta de aproximadamente 6 % e 1,7 % nos doentes com ≥ 1 e ≥ 2 novas fraturas vertebrais respetivamente em comparação com doentes tratados com placebo.

- **Segurança**

Durante este procedimento, o CHMP reviu os dados disponíveis sobre o risco de cancro com o uso de calcitonina.

Os resultados do maior dos ensaios realizados com calcitonina intranasal, estudo CT320 (também conhecido como o estudo PROOF), fornecem alguns indícios de um risco aumentado de cancro no braço da calcitonina em comparação com o placebo apesar de os resultados apresentados não terem alcançado o significado estatístico (risco relativo, IC 95 %: 1,47 (0,91-2,36)).

São fornecidos mais indícios de uma possível associação entre a calcitonina e o risco de cancro por uma meta-análise de 17 estudos aleatorizados, controlados e com dupla ocultação com calcitonina intranasal efetuados por um dos titulares de AIM. A *Odds Ratio* (OR) para a incidência de cancro nestes ensaios em doentes tratados com calcitonina foi de 1,61 (1,11-2,34). Quando se incluíram os ensaios em que não foram notificados casos de cancro, a OR estimada foi de 2,12. O aumento do risco

absoluto de cancro para os doentes tratados com calcitonina em comparação com placebo nos ensaios intranasais foi de 2,36 %. Os cancros mais frequentemente notificados nestes ensaios foram carcinoma das células basais e cancro da mama.

Além disso, a análise da mortalidade revelou que só os doentes tratados com calcitonina morreram de cancro durante estes ensaios, o que sugere que a calcitonina acelera o crescimento tumoral.

Foram fornecidos mais indícios de uma associação positiva entre a calcitonina e o cancro a partir da análise de ensaios recentemente realizados com a nova formulação de calcitonina oral. Dois desses ensaios foram estudos da osteoartrite (C2301 e C2302), em que os doentes receberam 0,8 mg duas vezes por dia. O terceiro foi o estudo A2303, um estudo de Fase III com a nova formulação de calcitonina oral, realizado em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose.

No primeiro destes ensaios (estudo C2301), foi notificado um risco aumentado estatisticamente significativo de cancro em doentes tratados com calcitonina em comparação com placebo (quociente de taxas de incidência de 4,13 (1,67-10,19)). O cancro mais frequentemente notificado neste estudo foi o cancro da próstata. Por conseguinte, foi implementado um programa *post-hoc* intensivo de rastreio do cancro da próstata para todos os participantes do sexo masculino nos dois ensaios da osteoartrite. O risco aumentado de cancro com calcitonina nos outros dois ensaios com a nova formulação oral foi o quociente das taxas de incidência não estatisticamente significativo de 1,61 (0,81-3,16) e 1,10 (0,82-1,48) para os estudos C2302 e A2303 respetivamente. As possíveis explicações para estes resultados discrepantes incluem a menor dose no ensaio da osteoporose e a descontinuação prematura dos doentes do sexo masculino e um programa intensivo de rastreio do cancro da próstata no segundo ensaio da osteoartrite, que identificou casos adicionais e que poderá ter mascarado possíveis desequilíbrios dos casos de cancro entre os diferentes braços de tratamento nestes ensaios. Contudo, verificou-se em todos os ensaios uma maior incidência de doenças oncológicas notificadas nos doentes tratados com calcitonina em comparação com placebo. Além disso, a meta-análise dos ensaios com a nova formulação mostrou um aumento estatisticamente significativo do quociente entre taxas de incidência para os doentes tratados com calcitonina, 1,33 (1,035-1,72), semelhante ao aumento observado durante os ensaios intranasais. Um facto importante é o da mortalidade por cancro ter sido mais uma vez consideravelmente maior nos doentes tratados com calcitonina nestes ensaios em comparação com placebo; 7 casos (37,5 %) em comparação com 2 (10,5 %).

Relativamente ao cancro da próstata, a informação fornecida sobre os níveis de antigénio específico da próstata (PSA) de todos os doentes do sexo masculino nos primeiros dois estudos da osteoartrite C2301 e C2302 mostrou que a calcitonina não tem um efeito nos níveis de PSA. Contudo, a análise do PSA isoladamente possui um valor limitado pois sabe-se que outros fatores para além do cancro da próstata podem influenciar os valores de PSA e a análise do PSA não consegue explicar a maior incidência de cancro da próstata em doentes tratados com calcitonina. Vários estudos publicados que utilizaram linhas celulares de cancro da próstata e modelos animais também sugeriram que a calcitonina teria uma função na progressão do cancro da próstata. Apesar de estes estudos isoladamente terem sido até agora considerados insuficientes para estabelecer uma associação causal devido a algumas limitações importantes e à falta de provas robustas do risco em seres humanos, assumem uma nova importância à luz dos dados mais recentes dos ensaios clínicos da calcitonina.

Foram também analisados dados da base de dados de farmacovigilância da Sanofi-Aventis e da base de dados Global de Segurança da Novartis para identificar todos os casos representativos da classe de sistema de órgãos (CSO) Neoplasias benignas, malignas e não especificadas. Tendo presente que os casos são, na sua maioria, muito escassamente documentados, o estabelecimento de uma causalidade para um acontecimento adverso como o cancro apenas com base em notificações espontâneas não é viável.

A consistência dos resultados nos ensaios orais e intranasais sugere que os acontecimentos notificados estão causalmente associados com a calcitonina. Na sua maioria, os casos de cancro notificados nos ensaios da calcitonina ocorreram após 12 meses de tratamento. Uma possível explicação para o relativamente curto período de tempo para o início é que a calcitonina promove a progressão dos tumores e não a oncogénese, como foi também sugerido na literatura publicada que abordou o papel da calcitonina no cancro da próstata. Contudo, apesar da probabilidade de a calcitonina estar envolvida na promoção do cancro, o mecanismo exato que poderá explicar a ocorrência aumentada de cancros em doentes tratados com calcitonina não foi completamente elucidado.

A decrescente utilização de calcitonina ao longo dos últimos anos sugere que existe um âmbito limitado para continuar a investigar a associação através de estudos epidemiológicos, que em qualquer caso seriam difíceis de realizar e controlar adequadamente para todos os possíveis fatores de confundimento para o cancro.

Globalmente parecem existir provas suficientes e consistentes resultantes dos ensaios de calcitonina intranasal e oral, que a calcitonina está associada com um risco aumentado de cancro. Isto deve-se muito provavelmente à aceleração do crescimento tumoral, que também foi sugerida na literatura publicada.

Conclusão geral

- Tratamento da osteoporose para reduzir o risco de fraturas vertebrais (formulação intranasal)

É necessário pesar os limitados dados sobre a eficácia nesta indicação contra um risco aumentado de cancro como demonstrado na análise dos ensaios da calcitonina. A consistência dos resultados entre os ensaios clínicos fornece fortes indícios de uma associação causal. Apesar de existir alguma incerteza que rodeia a verdadeira magnitude deste risco, que parece ser diferente nos diversos ensaios, o risco relativo é consistentemente maior em doentes tratados com calcitonina em comparação com placebo.

Considerando os dados limitados sobre a eficácia, o risco de cancro associado ao uso de calcitonina e a duração prolongada do tratamento exigido nesta indicação, a relação risco-benefício para a formulação intranasal de calcitonina para o tratamento da osteoporose com o objetivo de reduzir o risco de fraturas vertebrais, que é a única indicação para esta forma farmacêutica, é considerada negativa.

- Tratamento da doença de Paget (formulação injetável)

Como referido anteriormente, a eficácia da calcitonina no tratamento da doença de Paget é limitada e está parcialmente validada pelo seu uso bem conhecido e a sua plausibilidade farmacológica.

Perante as preocupações de segurança, o CHMP foi da opinião de que era necessário restringir a população alvo para esta indicação. Considerando a disponibilidade de tratamentos alternativos nesta indicação, o CHMP concluiu que o uso de calcitonina na doença de Paget deverá ser limitado a 3 meses e apenas em doentes que não respondam a tratamentos alternativos ou para os quais esses tratamentos não sejam adequados, por exemplo os que sofram de insuficiência renal grave. Em circunstâncias excecionais, por exemplo em doentes com fratura patológica iminente, o CHMP concluiu que a duração do tratamento poderá ser prolongada até um máximo recomendado de 6 meses. Foi também acordado que poderá ser considerada a repetição periódica do tratamento nesses doentes tendo em consideração os potenciais benefícios e a associação do cancro com o uso prolongado de calcitonina.

- Prevenção da perda óssea aguda devido a imobilização súbita, como no caso de doentes com fraturas osteoporóticas recentes (formulação injetável)

Nesta indicação, apenas estão disponíveis dados limitados sobre a eficácia. Contudo, espera-se que a natureza de curto prazo do uso pretendido da calcitonina nestes doentes minimize o potencial risco de

cancro e por conseguinte a relação risco/benefício é considerada positiva, mas a duração do tratamento deverá ser limitada. Recomenda-se que a duração do tratamento seja de 2 semanas e não ultrapasse nunca 4 semanas.

- Tratamento da hipercalcemia tumoral (formulação injetável)

A eficácia da calcitonina nesta indicação é corroborada pelo uso estabelecido da calcitonina na prática clínica. Considerando a natureza da indicação no cenário de cancro avançado, a relação risco/benefício nesta indicação é ainda considerada positiva.

Medidas de Minimização do Risco

Com vista a manter uma relação risco/benefício positiva para as indicações da formulação injetável de medicamentos que contêm calcitonina, o CHMP recomendou alterações ao Resumo das Características do Medicamento, principalmente no respeitante ao risco de cancro.

O CHMP também promoveu uma comunicação, ou seja Comunicação aos Profissionais de Saúde, para comunicar o resultado da presente revisão.

Relação risco-benefício

O Comité concluiu que a relação risco-benefício das formulações injetáveis que contêm calcitonina indicadas para o tratamento de doença de Paget, hipercalcemia tumoral e para a prevenção da perda óssea aguda devida a imobilização súbita, permanece positiva em condições normais de utilização, sujeitas às restrições na indicação (para a doença de Paget), limitação da duração do tratamento e advertências a introduzir no Resumo das Características do Medicamento.

O Comité também concluiu que a relação risco-benefício da formulação intranasal que contém calcitonina indicada para o tratamento da osteoporose já não é positiva em condições normais de utilização e recomenda a suspensão das correspondentes Autorizações de Introdução no Mercado.

Para o levantamento da suspensão o(s) titular(es) da AIM deverão fornecer novos dados de estudos aleatorizados e controlados que sejam capazes de demonstrar de um modo consistente que os benefícios dos medicamentos que contêm calcitonina ultrapassam os seus riscos em doentes com osteoporose e tendo em consideração o risco aumentado de cancro e da mortalidade por cancro associado com o uso prolongado de calcitonina.

Procedimento de reexaminação

Após a adoção do parecer e recomendações do CHMP durante a reunião de julho de 2012 do CHMP, a 8 de agosto de 2012 foi recebido um pedido de reexaminação da parte de um dos titulares da Autorização de Introdução no Mercado, Therapicon, o qual estava envolvido no procedimento de consulta. Os fundamentos para reexaminação foram recebidos a 22 de setembro de 2012. A reexaminação do parecer do CHMP esteve ligada à relação risco-benefício da formulação intranasal da calcitonina na indicação *“tratamento de osteoporose para reduzir o risco de fraturas vertebrais”*.

Os pontos científicos de divergência apresentados nos fundamentos detalhados dos titulares da AIM incluíram aspetos de eficácia, aspetos de segurança ligados ao risco de cancro (questões não clínicas, de farmacovigilância e questões estatísticas) e avaliação risco-benefício global. As conclusões do CHMP em resposta a estes pontos apresentadas pelo titular da AIM são apresentadas de seguida.

O CHMP consultou também um grupo de peritos a 6 de novembro de 2012 para obter o seu parecer sobre uma série de questões.

- Aspetos de eficácia

O CHMP concorda que o estudo PROOF fornece suporte para a eficácia relativamente às taxas de fraturas vertebrais no grupo de dose de 200 UI, correspondendo a um valor p de 0,032 e sem alterações estatisticamente significativas nos grupos de dose inferior (100 UI) e superior (400 UI). Contudo, conforme previamente concluído pelo CHMP, existem preocupações relativamente à ausência de uma resposta à dose neste estudo bem como relativamente a outras limitações metodológicas.

O titular da AIM defendeu que a melhoria da densidade mineral óssea (DMO) subestima a eficácia nas fraturas. O CHMP considerou que a DMO continua a ser encarada como um importante marcador substituto, tendo sido demonstrado que apresenta um aumento modesto mas estatisticamente significativo em comparação com placebo.

- Aspetos de segurança

O titular da AIM abordou uma série de questões não clínicas, de farmacovigilância e estatísticas ligadas à avaliação pelo CHMP do risco de cancro com a utilização dos medicamentos que contêm calcitonina.

Aspetos não clínicos

O CHMP é da opinião que não é possível chegar a uma conclusão quanto à associação entre a calcitonina e a progressão do cancro a partir dos resultados dos estudos *in vitro* e não clínicos publicados. Os dados sugerem que existe alguma relação com o cancro da próstata mas que não é possível generalizar esses resultados. Os estudos não clínicos mais relevantes são os ensaios de carcinogenicidade crónica em ratos e ratinhos, mas que não são conclusivos relativamente ao potencial carcinogénico da calcitonina.

Questões estatísticas (meta-análise)

O titular da AIM chamou também a atenção para as falhas metodológicas da meta-análise dos 17 estudos de calcitonina intranasal, tendo fornecido uma reanálise dos dados. O titular da AIM defende que os estudos incluídos na meta-análise enfermavam da falta de uma declaração PICO (*population, intervention, comparison and outcome* – população, intervenção, comparação e resultado) definida. O CHMP referiu que qualquer meta-análise impulsionada por um sinal de segurança será sempre, por definição, realizada *post-hoc*, sendo o objetivo de uma tal análise excluir quantitativamente um potencial dano para os doentes. Para esta finalidade, a metodologia utilizada foi considerada suficiente pelo CHMP.

O titular da AIM questiona também a validade dos indícios dos ensaios clínicos disponíveis que consubstanciaram a eficácia do medicamento, defendendo que os indícios não são válidos para a segurança por causa dos fatores de confundimento. Ainda que este argumento possa ser válido para os estudos de observação, o CHMP considera ser improvável o potencial enviesamento em ensaios clínicos aleatorizados suscetível de favorecer um dos braços de tratamento, na medida em que o procedimento de aleatorização proporciona grupos suficientemente bem equilibrados. Ainda assim, o CHMP concluiu que existem indícios de um risco aumentado de cancro entre os indivíduos expostos, com algum grau de consistência – sobretudo entre os estudos de maiores dimensões.

O titular da AIM considera que a exclusão de quatro estudos da meta-análise nos quais não se observaram casos de cancro tem falta de base. Ainda que o CHMP reconheça que a inclusão ou exclusão de ensaios únicos ajustará a *odds ratio* (OR) em diferentes direções, reconhece-se que é razoável realizar uma série de análises de sensibilidade com o propósito de avaliar a solidez dos resultados. As diferenças não são consideradas suficientemente convincentes para alterar a conclusão prévia do CHMP relativamente a um risco aumentado de cancro com medicamentos que contêm calcitonina.

O titular da AIM questiona os resultados da meta-análise por causa da utilização de modelos de efeito fixo na presença de heterogeneidade. O CHMP considera que, ainda que possa ser válido para a meta-

análise realizada nos estudos com as formulações orais, este argumento não pode ser suportado na análise com todos os ensaios intranasais onde não se observa uma heterogeneidade clara. Além disso, para além de qualquer debate sobre se a significância estatística é alcançada em alguns casos ou não, existe uma tendência evidente, consistente e clara de um risco aumentado de cancro. Neste enquadramento, a significância estatística é excedida pela relevância clínica.

O titular da AIM também refere que é utilizada a OR de estimativa pontual, a qual apresenta uma maior probabilidade de fornecer um resultado significativo do que a RR correspondente. Contudo, o CHMP considerou que, independentemente da utilização da OR ou da RR, o sinal é visível, podendo até ser parcialmente avaliado analisando as taxas brutas. A inconsistência nas estatísticas de resumo fornecidas é reconhecida pelo CHMP, mas o impacto na interpretação global tem de ser encarado como marginal ou inexistente.

O titular da AIM refere-se ainda à falta de causalidade baseada nos critérios de Bradford-Hill, os quais foram tomados em linha de conta e avaliados. Contudo, nenhum dos argumentos apresentados refuta a conclusão derivada dos resultados dos estudos intranasais (e orais), o que sugere que existe um risco aumentado de cancro associado à utilização de calcitonina.

Farmacovigilância

O titular da AIM fez referência ao número reduzido de casos espontâneos de cancro notificados com a calcitonina no período de pós-comercialização no mercado. O CHMP referiu que a notificação reduzida não é inesperada nesta situação específica na qual o acontecimento sob escrutínio (ou seja, casos de cancro) não é pouco frequente na população alvo que, caso contrário, receberia uma série de medicações concomitantes, em que o risco aumenta com o tempo, tornando muito improvável para os médicos conseguirem estabelecer uma possível relação. Um outro fator que poderia explicar a baixa taxa de notificação é o fato de a calcitonina ter sido autorizada praticamente há 40 anos. Por conseguinte, o escasso número de casos de cancro em doentes que são ou que foram tratados com calcitonina que podem ser encontrados em bases de dados de segurança globais não pode levar a quaisquer conclusões, sobretudo quando comparado com os dados decorrentes de ensaios clínicos.

- Avaliação risco-benefício global

Conforme previamente referido, foi acordado que o estudo PROOF demonstra uma eficácia modesta da calcitonina na redução do risco de fraturas vertebrais. Contudo, os novos indícios ligados ao risco de cancro têm impacto no perfil de segurança dos medicamentos que contêm calcitonina.

A partir da meta-análise dos estudos de calcitonina intranasal, os dados apontam para um aumento do risco de cancro em doentes tratados com calcitonina intranasal em comparação com o placebo. Como se previa, o risco de cancro aumenta quando se excluem os quatro estudos sem acontecimentos. Estes dados são também suportados pela meta-análise dos 3 estudos (C2301, C2302 e A2303) realizados com as formulações orais.

Reconhecendo as potenciais limitações dos ensaios clínicos incluídos na análise, o risco de cancro aumentado que se observou tem de ser avaliado em comparação com o modesto benefício da calcitonina.

Conclusão geral do procedimento de reexaminação

O âmbito da reexaminação foi a relação risco-benefício da formulação intranasal de medicamentos que contêm calcitonina na indicação de "tratamento de osteoporose para reduzir o risco de fraturas vertebrais".

Com base na totalidade dos dados disponíveis relativamente à segurança e eficácia dos medicamentos intranasais que contêm calcitonina e tendo registado o parecer saído da reunião de Peritos *Ad-Hoc*, o

CHMP confirmou a sua conclusão inicial de que a eficácia limitada nesta indicação tem de ser avaliada em comparação com indícios de ensaios clínicos em termos de um risco aumentado de cancro com o uso prolongado de calcitonina.

Considerando os indícios limitados de eficácia, o risco de cancro com o uso de calcitonina e o uso prolongado do tratamento necessário para esta indicação, a relação risco-benefício para a formulação intranasal de calcitonina no tratamento da osteoporose para reduzir o risco de fraturas vertebrais, a única indicação para esta forma farmacêutica, é considerada negativa.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício da formulação intranasal que contém calcitonina indicada para o tratamento da osteoporose deixou de ser positiva em condições normais de utilização e recomenda a suspensão das correspondentes Autorizações de Introdução no Mercado.

Para o levantamento da suspensão o(s) titular(es) da AIM deverão fornecer novos dados de estudos aleatorizados e controlados que sejam capazes de demonstrar de um modo consistente que os benefícios dos medicamentos que contêm calcitonina são superiores aos seus riscos em doentes com osteoporose, tendo em consideração o risco aumentado de cancro e da mortalidade por cancro associado ao uso prolongado de calcitonina.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos injetáveis que contêm calcitonina

Tendo em conta que

- O Comité analisou a consulta efetuada nos termos do Artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm calcitonina.
- O Comité analisou todos os dados disponíveis sobre eficácia e segurança dos medicamentos que contêm calcitonina, em particular os novos dados relacionados com o risco de cancro.
- O Comité é da opinião de que os dados dos estudos clínicos fornecem indícios de um risco aumentado de cancro com a utilização prolongada de calcitonina.
- Por conseguinte, o Comité considerou a relação risco-benefício dos medicamentos injetáveis que contêm calcitonina em condições de utilização normais em cada uma das indicações aprovadas e concluiu que:
 - o para o tratamento da doença de Paget, a relação risco-benefício permanece positiva desde que a duração de utilização seja restringida a 3 meses e apenas em doentes que não respondam a tratamentos alternativos ou para os quais esses tratamentos não sejam adequados, por exemplo os que sofram de insuficiência renal grave. A duração do tratamento poderá ser prolongada até um máximo de 6 meses em circunstâncias excecionais e poderá ser considerada a repetição periódica do tratamento;
 - o para a prevenção da perda óssea aguda devida a imobilização súbita, como no caso de doentes com fraturas osteoporóticas recentes, a relação risco-benefício permanece positiva desde que a duração de utilização seja restringida a 2 semanas, não ultrapassando nunca 4 semanas;
 - o para o tratamento da hipercalcemia tumoral, a relação risco-benefício permanece positiva desde que a duração do tratamento seja limitada ao mais curto período de tempo possível utilizando a dose eficaz mínima.
- O Comité considerou que, para manter uma relação risco-benefício positiva para as indicações supra, devem ser incluídas alterações adicionais ao Resumo das Características do Medicamento

(secção 4.2 Posologia e modo de administração, secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e secção 4.8 Efeitos indesejáveis) relacionadas com o risco de cancro.

Por conseguinte, o Comité recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm calcitonina (formulações injetáveis) de acordo com as alterações ao Resumo das Características do Medicamento conforme estabelecidas no Anexo III do parecer do CHMP.

Fundamentos para a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm calcitonina intranasal

Tendo em conta que

- O Comité analisou a consulta efetuada nos termos do Artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm calcitonina.
- O Comité analisou todos os dados disponíveis sobre eficácia e segurança dos medicamentos que contêm calcitonina, em particular os novos dados relacionados com o risco de cancro.
- O Comité é da opinião de que os dados dos estudos clínicos fornecem indícios de um risco aumentado de cancro com a utilização prolongada de calcitonina.
- O Comité, à luz da revisão anterior e na ausência de novos dados sobre a eficácia, considerou que os medicamentos intranasais que contêm calcitonina podem ser eficazes no tratamento da osteoporose pós-menopáusica estabelecida para reduzir o risco de fraturas vertebrais. No entanto, os dados de eficácia dos medicamentos que contêm calcitonina intranasal nesta indicação permanecem limitados.
- O Comité também teve em consideração que, em doentes com osteoporose, o tratamento com calcitonina intranasal destina-se a ser administrado numa base de longo prazo.
- Perante as novas preocupações de segurança relacionadas com o risco de cancro no uso prolongado e da eficácia limitada da calcitonina no tratamento da osteoporose, o Comité é da opinião de que, nos termos do Artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, a relação risco-benefício das formulações intranasais de medicamentos que contêm calcitonina não é positiva em condições de utilização normais.

Por conseguinte, o Comité recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado da formulação intranasal de calcitonina.

As condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado são expostas no Anexo IV do Parecer.

Anexo III

Alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo

(formulações injectáveis)

A. Resumo das Características do Medicamento

4.1 Indicações terapêuticas

[as indicações actualmente aprovadas devem ser eliminadas e substituídas pelas seguintes]

Prevenção da perda óssea aguda devido a imobilização súbita, tal como acontece nos doentes com fracturas osteoporóticas recentes

Para tratamento da doença de Paget, apenas em doentes que não respondem a tratamentos alternativos ou para doentes cujo tratamento não é adequado, como por exemplo doentes com compromisso renal grave

Tratamento da hipercalemia por malignidade

4.2 Posologia e modo de administração

[o texto abaixo deve ser inserido]

[...]

Devido aos indícios de um risco aumentado de casos de cancro e ao uso prolongado da calcitonina (ver secção 4.4), a duração do tratamento deve ser limitada ao mais curto período de tempo possível e utilizando a dose eficaz mínima.

Prevenção da perda óssea aguda devido a imobilização súbita, tal como nos doentes com fracturas osteoporóticas recentes:

A dose recomendada é de 100 UI por dia ou 50 UI duas vezes por dia, administrada por via subcutânea ou intramuscular. No início da remobilização, a dose pode ser reduzida para 50 UI por dia. A duração do tratamento recomendada são 2 semanas, e não deve exceder as 4 semanas, devido à associação entre o aumento do risco de doenças malignas e à utilização a longo prazo da calcitonina.

Doença de Paget:

A dose recomendada é de 100 UI por dia administrada por via subcutânea ou por via intramuscular, contudo um regime com uma dosagem mínima de 50 UI três vezes por semana obteve uma melhoria clínica e bioquímica. A dose deve ser ajustada às necessidades individuais do doente. O tratamento deve ser descontinuado assim que o doente apresente resposta e os sintomas tenham desaparecido. A duração do tratamento não deve, habitualmente, exceder 3 meses devido a indícios de um risco aumentado de casos de cancro com o uso prolongado da calcitonina. Em circunstâncias excepcionais, por exemplo em doentes com fracturas patológicas eminentes, a duração do tratamento pode ser prolongada até um máximo recomendado de 6 meses.

A repetição periódica do tratamento pode ser considerada nestes doentes, devendo tomar em linha de conta os potenciais benefícios e indícios de um risco aumentado de casos de cancro e uso prolongado da calcitonina (ver secção 4.4).

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.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[o texto abaixo deve ser inserido]

[...]

A análise de ensaios controlados randomizados, conduzidos em doentes com osteoartrite e osteoporose, mostrou que a calcitonina está associada a um aumento estatisticamente significativo de risco de cancro comparativamente aos doentes tratados com placebo. Estes ensaios mostraram um aumento do risco absoluto de ocorrência de cancro nos doentes tratados com calcitonina, comparativamente aos tratados com placebo, que variou entre os 0,7% e os 2,4% com tratamento a longo prazo. Nestes ensaios, os doentes foram tratados com formulações orais e intranasais. No entanto, é provável que um aumento do risco também se aplique quando a calcitonina é administrada por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa, especialmente em tratamentos de longa duração, assim como também se espera que a exposição sistémica nestes doentes seja maior do que com as outras formulações.

[...]

4.8 Efeitos indesejáveis

[o texto abaixo deve ser inserido]

[...]

Malignidade (com utilização a longo prazo), frequência: frequente

[...]

B. Folheto Informativo

1. O que é <nome fantasia> e para que é utilizado:

[o texto actualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

<nome fantasia> pode ser administrado nas seguintes condições:

- Prevenção da perda óssea em doentes que sofreram imobilização súbita. Por exemplo doentes que estão acamados devido a uma fractura
- Doença óssea de Paget, em doentes que não podem recorrer a outros tratamentos para esta condição, como por exemplo doentes com problemas renais graves. A doença de Paget é uma doença progressiva lenta que pode causar uma alteração no tamanho e forma de determinados ossos
- Tratamento de níveis elevados de cálcio no sangue (hipercalcemia) devido a cancro.

2. Antes de tomar <nome fantasia>

[o texto abaixo deve ser inserido]

[...]

Tome especial cuidado com <nome fantasia>

Informe o seu médico se lhe foi diagnosticado cancro. Nos ensaios clínicos, os doentes a tomar calcitonina para o tratamento da osteoporose e osteoartrite mostraram um aumento do risco de cancro seguindo um tratamento de longa duração. O seu médico irá decidir se a calcitonina é o tratamento adequado para si e durante quanto tempo deverá fazer o tratamento.

3. Como tomar <nome fantasia>

[o texto abaixo deve ser inserido]

O seu médico irá decidir a dose correcta e durante quanto tempo deverá receber o tratamento com calcitonina, dependendo da sua condição.

As doses usuais são:

- Para prevenção da perda óssea: 100 U.I. por dia ou 50 U.I duas vezes por dia durante 2 a 4 semanas, administrado no músculo ou no tecido mesmo por baixo da pele.
- Doença de Paget: 100 U.I. diárias, injectado no músculo ou no tecido mesmo por baixo da pele, normalmente durante 3 meses. Em alguns casos o médico pode decidir prolongar o tratamento até 6 meses.
- Tratamento de níveis elevados de cálcio: 100 U.I a cada 6 a 8 horas, administrado no músculo ou no tecido mesmo por baixo da pele. Em alguns casos poderá ser administrado por injeção na veia.

4. Efeitos secundários possíveis

[o texto abaixo deve ser inserido]

[...]

Efeitos secundários frequentes:

Cancro (seguindo um tratamento de longa duração)

[...]

Anexo IV

Condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado (formulações intranasais)

Condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado (formulações intranasais)

Para levantar a suspensão da AIM, as Autoridades Competentes Nacionais devem garantir que as seguintes condições são preenchidas pelo(s) Titular(es) da(s) AIM das formulações intranasais de medicamentos que contêm calcitonina:

O(s) Titular(es) da(s) AIM deverão fornecer novos dados de estudos aleatorizados e controlados que sejam capazes de demonstrar de forma consistente que os benefícios dos medicamentos que contêm calcitonina superam os riscos em doentes com osteoporose tendo em consideração o risco aumentado de cancro e mortalidade por cancro associado com o uso prolongado de calcitonina.