

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Calcitriol Devatis

Composition

Principes actifs

calcitriol.

Excipients

Gélatine, glycérol (E422); sorbitol liquide 70% (cristallisable) (E420) (10.2 mg de sorbitol par capsule); oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane, eau purifiée, butylhydroxyanisole (E320); butylhydroxytoluène (E321), triglycérides à chaîne moyenne.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Capsules molles à 0,25 µg et 0,5 µg.

Indications/Possibilités d'emploi

Ostéoporose postménopausique.

Ostéodystrophie rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les hémodialysés.

Hypoparathyroïdie postopératoire.

Hypoparathyroïdie idiopathique.

Pseudo-hypoparathyroïdie.

Rachitisme répondant à la vitamine D.

Rachitisme résistant à la vitamine D avec hypophosphatémie.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

La posologie journalière optimale de Calcitriol Devatis doit être déterminée avec soin pour chaque patient en fonction de son taux sérique de calcium. Le traitement par Calcitriol Devatis doit toujours débuter par la dose recommandée et celle-ci ne doit être augmentée que sous contrôle strict du taux sérique de calcium.

Dès que la posologie optimale de Calcitriol Devatis a été établie, il convient de contrôler le taux sérique de calcium chaque mois (ou selon les données indiquées ci-dessous pour les diverses

indications). Les prises de sang destinées à la détermination du calcium sérique doivent être effectuées sans garrot.

Dès que le taux sérique de calcium dépasse de 1 mg/100 ml (soit 0,25 mmol/l) la valeur normale (9-11 mg/100 ml, soit 2,25 à 2,75 mmol/l) ou que la créatinine sérique devient supérieure à 120 µmol/l, interrompre immédiatement le traitement par Calcitriol Devatis jusqu'à ce que la calcémie se normalise.

Aussi longtemps que l'on est en présence d'une hypercalcémie, les taux sériques de calcium et de phosphate doivent être contrôlés quotidiennement. Lorsque les valeurs se sont normalisées, le traitement par Calcitriol Devatis peut être repris, et ce à raison d'une dose journalière inférieure de 0,25 µg à la dose précédemment prescrite.

Pour que l'efficacité de Calcitriol Devatis soit optimale, il faut que le sujet bénéficie au début du traitement d'un apport calcique suffisant, mais non excessif.

Une supplémentation en calcium, utilisée conformément aux recommandations scientifiques actuelles, peut s'avérer nécessaire.

Suite à l'amélioration de l'absorption du calcium dans le tractus gastro-intestinal, il est possible de réduire l'apport de calcium chez certains patients sous Calcitriol Devatis. Les patients présentant une tendance à l'hypercalcémie n'ont besoin que de faibles doses de calcium, voire d'aucun apport supplémentaire.

Instructions spéciales pour la posologie

Ostéoporose postménopausique

La posologie recommandée est de 0,25 µg deux fois par jour; les capsules doivent être prises sans les croquer.

Les taux de calcium et de créatinine sériques doivent être déterminés à la 4^e semaine, au 3^e et au 6^e mois, puis tous les 6 mois.

Ostéodystrophie rénale (patients dialysés)

La dose quotidienne initiale est de 0,25 µg. Une dose de 0,25 µg tous les deux jours est suffisante chez les patients présentant une calcémie normale ou une hypocalcémie discrète. Si les paramètres cliniques et biochimiques n'évoluent pas favorablement dans un délai de deux à quatre semaines, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,25 µg à intervalles de deux à quatre semaines. Pendant cette période, déterminer au moins deux fois par semaine le taux sérique de calcium. La plupart des patients répondent à une dose de 0,5 à 1,0 µg par jour.

Des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires en cas d'administration simultanée de barbituriques ou d'anticonvulsivants.

Un traitement oral d'attaque par Calcitriol Devatis à raison d'une dose initiale de 0,1 µg par kg et par semaine – en deux à trois prises nocturnes égales – s'est également révélée efficace chez des

patients n'ayant pas répondu à un traitement continu. Ne pas dépasser une dose cumulée totale de 12 µg par semaine.

Hypoparathyroïdie et rachitisme

La posologie initiale recommandée de Calcitriol Devatis est de 0,25 µg par jour et la prise doit avoir lieu le matin. Si les paramètres biochimiques et cliniques de la maladie n'évoluent pas favorablement, la dose peut être augmentée à intervalles de deux à quatre semaines. Pendant cette période, déterminer le taux sérique de calcium au moins deux fois par semaine.

Chez les patients présentant une hypoparathyroïdie, on observe quelquefois un syndrome de malabsorption; dans de tels cas, il peut s'avérer nécessaire d'administrer de plus fortes doses de Calcitriol Devatis.

Si le médecin décide de prescrire Calcitriol Devatis à une femme enceinte souffrant d'hypoparathyroïdie, une augmentation de la dose pourra s'avérer nécessaire à un stade avancé de la grossesse, dose qu'il faudra à nouveau réduire après l'accouchement ou pendant la période d'allaitement.

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients âgés. Il convient de respecter les recommandations générales concernant le contrôle des taux sériques de calcium et de créatinine.

Nourrissons et enfants en bas âge

La sécurité et l'efficacité des capsules de calcitriol n'ayant pas fait l'objet d'études suffisantes chez l'enfant, aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Contre-indications

Calcitriol Devatis (ou tout médicament du même groupe) est contre-indiqué

- en présence de toute affection allant de pair avec une hypercalcémie,
- en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition,
- en cas de signes d'effets indésirables dus à la vitamine D.

Mises en garde et précautions

Il existe une étroite corrélation entre le traitement par le calcitriol et le développement d'une hypercalcémie. Au cours d'études portant sur l'ostéodystrophie rénale, jusqu'à 40% des patients traités par le calcitriol ont développé une hypercalcémie. L'augmentation soudaine de l'apport en calcium résultant d'une modification des habitudes alimentaires (consommation accrue de produits laitiers, par exemple) ou la prise incontrôlée de suppléments de calcium peuvent provoquer une hypercalcémie. Les patients et leurs proches doivent être incités à respecter strictement les consignes données en matière d'alimentation et doivent être informés des symptômes d'une éventuelle hypercalcémie.

Dès que le taux sérique de calcium dépasse de 1 mg/100 ml (250 µmol/l) la valeur normale (9-11 mg/100 ml, soit 2250-2750 µmol/l) ou que la créatinine sérique devient supérieure à 120 µmol/l, interrompre immédiatement le traitement par Calcitriol Devatis jusqu'à ce que la calcémie se soit normalisée (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Les patients immobilisés, par exemple ceux venant de subir une intervention chirurgicale, sont particulièrement exposés au risque d'hypercalcémie.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, l'hypercalcémie chronique peut être associée à une élévation de la créatinine sérique.

La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de lithiase rénale ou présentant une coronaropathie.

Le calcitriol accroît le taux sérique de phosphates inorganiques. Alors que cet effet est souhaité chez les patients présentant une hypophosphatémie, la prudence est de rigueur chez les insuffisants rénaux, en raison du risque de calcifications ectopiques. Dans de tels cas, il convient de maintenir le taux plasmatique de phosphate au niveau normal (2 à 5 mg/100 ml, soit 0,65 à 1,62 mmol/l) par l'administration orale de chélateurs du phosphate tels que l'hydroxyde ou le carbonate d'aluminium et une alimentation pauvre en phosphates.

Il convient de veiller à ce que le produit de la multiplication du calcium sérique par le phosphate sérique ($Ca \times P$) ne soit pas supérieur à 70 mg²/dl².

Chez les patients présentant un rachitisme résistant à la vitamine D (rachitisme hypophosphatémique familial) et traités par Calcitriol Devatis, poursuivre l'administration de phosphate par voie orale.

Penser toutefois que l'éventuelle stimulation de l'absorption intestinale du phosphate peut réduire les besoins en apports exogènes de phosphate.

Le dosage du calcium, du phosphore, du magnésium et de la phosphatase alcaline dans le sérum ainsi que celui du calcium et du phosphate dans les urines de 24 heures font partie des examens de laboratoire devant être effectués régulièrement. Pendant la phase d'équilibration du traitement par Calcitriol Devatis, le taux sérique de calcium doit être déterminé au moins deux fois par semaine (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Le calcitriol étant le plus actif des métabolites disponibles de la vitamine D, il convient de ne pas administrer d'autres suppléments de vitamine D pendant le traitement par Calcitriol Devatis, afin d'éviter l'apparition d'une hypervitaminose D.

Lorsque l'on passe d'un traitement par l'ergocalciférol (vitamine D₂) au traitement par le calcitriol, il peut s'écouler plusieurs mois jusqu'à ce que le taux sanguin d'ergocalciférol retrouve sa valeur initiale (voir «Surdosage»).

Les patients présentant une fonction rénale normale qui sont sous Calcitriol Devatis doivent prévenir toute déshydratation en veillant à boire suffisamment.

Ce médicament contient 10,2 mg mg de sorbitol par capsule. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de

fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Interactions

Les patients doivent se conformer strictement aux prescriptions du médecin en matière de régime alimentaire, notamment en ce qui concerne les suppléments en calcium, et éviter de prendre en plus des médicaments contenant du calcium.

L'administration simultanée d'un diurétique thiazidique accroît le risque d'hypercalcémie chez les patients présentant une hypoparathyroïdie. Chez les patients sous digitaliques, la posologie du calcitriol doit être fixée avec soin, étant donné qu'une hypercalcémie peut déclencher des arythmies chez de tels patients.

Il existe un antagonisme fonctionnel entre les analogues de la vitamine D et les corticostéroïdes: les analogues de la vitamine D favorisent l'absorption du calcium, tandis que les corticostéroïdes l'inhibent.

Afin de ne pas provoquer d'hypermagnésémie, s'abstenir d'administrer aux dialysés chroniques des médicaments contenant du magnésium (antiacides, par exemple) pendant le traitement par le calcitriol.

Le calcitriol influe également sur le transport du phosphate au niveau de l'intestin, des reins et des os; l'administration de chélateurs du phosphate doit donc être adaptée en fonction de son taux sérique (valeurs normales: 2-5 mg/100 ml, soit 0,6-1,6 mmol/l).

Chez les patients présentant un rachitisme résistant à la vitamine D (rachitisme hypophosphatémique familial), poursuivre l'administration de phosphate par voie orale. Penser toutefois que l'éventuelle stimulation de l'absorption intestinale du phosphate par le calcitriol peut modifier les besoins en supplémentation de phosphate.

Les chélateurs des acides biliaires tels que la colestyramine et le sévélamer peuvent diminuer la résorption intestinale de vitamines liposolubles et donc perturber également celle du calcitriol.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Les expérimentations animales ont fait apparaître une fœtotoxicité (voir «Données précliniques»). Chez l'homme, il n'existe toutefois aucun indice d'un effet tératogène de la vitamine D, même administrée à des doses très élevées. Calcitriol Devatis ne doit pas être administré pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Le calcitriol d'origine exogène peut passer dans le lait maternel.

Étant donné la possibilité du développement d'une hypercalcémie chez la mère et d'effets indésirables de Calcitriol Devatis chez l'enfant allaité, l'allaitement n'est autorisé pendant la prise de Calcitriol Devatis que si les taux sériques de calcium sont surveillés chez la mère et l'enfant.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Compte tenu du profil pharmacodynamique de la substance, on considère que ce produit est sûr et qu'il est peu probable qu'il influe négativement sur les activités mentionnées ci-dessus.

Effets indésirables

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont basés sur l'expérience acquise au cours des études cliniques menées avec Calcitriol Devatis et sur l'expérience post-marketing.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypercalcémie.

Les effets indésirables sont rangés par classe de systèmes d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$); très rares ($< 1/10\ 000$); fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de sévérité.

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue: hypersensibilité, urticaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: hypercalcémie.

Occasionnels: perte d'appétit.

Fréquence inconnue: polydipsie, déshydratation.

Troubles psychiatriques

Fréquence inconnue: apathie.

Troubles du système nerveux

Fréquents: céphalées.

Fréquence inconnue: faiblesse musculaire, troubles de la sensibilité.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: douleurs abdominales, nausées.

Occasionnels: vomissements.

Fréquence inconnue: constipation.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquents: éruption cutanée.

Fréquence inconnue: érythème, prurit.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Fréquence inconnue: inhibition de la croissance.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquents: infections urinaires.

Fréquence inconnue: polyurie.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration

Fréquence inconnue: calcinose, pyrexie, sensation de soif.

Investigations

Occasionnels: augmentation de la créatininémie.

Fréquence inconnue: perte de poids.

Le calcitriol agissant en tant que vitamine D, des «effets secondaires» qui correspondent à un surdosage de vitamine D, à savoir un syndrome hypercalcémique ou une intoxication par le calcium, selon l'intensité et la durée de l'hypercalcémie peuvent survenir (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»). Les symptômes aigus sont les suivants: perte d'appétit, céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation et apathie.

L'existence simultanée d'une hypercalcémie et d'une hyperphosphatémie (> 6 mg/100 ml, soit > 1,9 mmol/l) peut entraîner des calcinoses visibles à la radiographie.

Etant donné la brièveté de la demi-vie biologique du calcitriol, la normalisation d'une hypercalcémie est obtenue, selon les études pharmacocinétiques, en quelques jours après l'arrêt de la médication ou la réduction de la posologie; cette normalisation se fait donc beaucoup plus rapidement que lors du traitement par des préparations de vitamine D₃.

Symptômes possibles d'une hypercalcémie chronique: faiblesse musculaire, perte de poids, troubles de la sensibilité, fièvre, sensation de soif, polyurie, polydipsie, déshydratation, apathie, inhibition de la croissance, infections urinaires et très rarement aussi, calcifications ectopiques et pancréatite secondaires à une hypercalcémie.

Des réactions d'hypersensibilité (incluant éruption cutanée, érythème, prurit, urticaire et très rarement, réactions érythémateuses graves) peuvent survenir chez des personnes prédisposées.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Traitement d'une hypercalcémie asymptomatique

Voir «Instructions spéciales pour la posologie».

Le calcitriol étant un métabolite de la vitamine D, tout surdosage de Calcitriol Devatis donne le même tableau clinique qu'un surdosage de vitamine D. L'ingestion de fortes doses de calcium et de phosphate et, en même temps, de Calcitriol Devatis peut entraîner la survenue de symptômes similaires. Il convient de veiller à ce que le produit de la multiplication du calcium sérique par le

phosphate sérique (Ca x P) ne soit pas supérieur à 70 mg²/dl². Un taux élevé de calcium dans le dialysat peut contribuer à l'apparition d'une hypercalcémie.

Signes d'une intoxication aiguë par la vitamine D

Anorexie, céphalées, vomissements, constipation.

Signes d'une intoxication chronique

Dystrophie (faiblesse, perte de poids), troubles sensoriels, éventuellement fièvre associée à de la soif, polyurie, déshydratation, apathie, arrêt de la croissance et infections des voies urinaires. Il se produit une hypercalcémie avec, secondairement, une calcification du cortex rénal, du myocarde, des poumons et du pancréas.

Les mesures thérapeutiques entrant en ligne de compte en cas de surdosage accidentel sont les suivantes: lavage d'estomac immédiat ou déclenchement immédiat de vomissements afin d'éviter que l'absorption ne se poursuive. Administration d'huile de paraffine pour favoriser l'élimination du produit avec les fèces. Il est indiqué de procéder à des dosages répétés du calcium sérique. Si une hypercalcémie persiste, il est possible d'administrer du phosphate et des corticostéroïdes, et de prendre des mesures afin d'obtenir une diurèse forcée appropriée.

Propriétés/Effets

Code ATC

A11CC04

Mécanisme d'action

Le calcitriol est la forme la plus active de vitamine D₃ pour stimuler le transport de calcium dans l'intestin. Le calcitriol, l'un des principaux métabolites actifs de la vitamine D₃, est normalement formé au niveau des reins à partir de son précurseur, le 25-hydroxycholecalciférol (25-HCC). Sa production journalière est normalement de 0,5-1,0 µg; en période de formation osseuse accrue (par exemple, phase de croissance ou grossesse), elle est légèrement plus importante. Le calcitriol favorise l'absorption intestinale du calcium et régule la minéralisation osseuse.

Le rôle clé que joue le calcitriol dans la régulation de l'homéostasie calcique - et qui comprend aussi la stimulation de l'activité ostéoblastique dans le squelette -, constitue une base pharmacologiquement solide à son effet thérapeutique sur l'ostéoporose postménopausique.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée, la production de calcitriol endogène est réduite en conséquence et peut même s'arrêter totalement. Cette carence est principalement responsable de l'apparition d'une ostéodystrophie rénale.

Administré par voie orale à des patients présentant une ostéodystrophie rénale, Calcitriol Devatis normalise l'absorption intestinale réduite du calcium, l'hypocalcémie ainsi que le taux sérique élevé de la phosphatase alcaline et celui de l'hormone parathyroïdienne. Il fait régresser les douleurs osseuses et musculaires; il corrige les altérations histologiques survenant lors d'ostéite fibreuse ainsi que lors d'autres troubles de la minéralisation.

Chez les patients présentant une hypoparathyroïdie postopératoire, une hypoparathyroïdie idiopathique ou une pseudo-hypoparathyroïdie, le traitement par Calcitriol Devatis atténue l'hypocalcémie ainsi que ses symptômes cliniques.

Chez les patients atteints de rachitisme répondant à la vitamine D, le taux sérique de calcitriol est faible, voire nul. Etant donné que la formation endogène de calcitriol au niveau des reins ne suffit pas, l'administration de Calcitriol Devatis doit être considérée comme un traitement de substitution.

Chez les patients atteints de rachitisme résistant à la vitamine D et d'hypophosphatémie s'accompagnant d'un faible taux plasmatique de calcitriol, le traitement par Calcitriol Devatis réduit l'élimination tubulaire du phosphate et en cas de traitement concomitant par du phosphate, normalise la formation des os.

En outre, le traitement par Calcitriol Devatis s'est avéré utile chez des patients présentant d'autres formes de rachitisme, par exemple lorsque celui-ci est en relation avec une hépatite chez le nouveau-né, une atrésie des voies biliaires, une cystinose ou une carence alimentaire en calcium et en vitamine D.

Pharmacodynamique

Les deux sites d'action connus du calcitriol sont l'intestin et les os.

Il semble exister, dans la muqueuse intestinale de l'homme, une protéine de liaison au récepteur du calcitriol. Certains éléments semblent indiquer que le calcitriol agit sur les reins et les parathyroïdes. Chez le rat atteint d'urémie aiguë, le calcitriol a entraîné une stimulation avérée de l'absorption intestinale de calcium.

Les reins de patients urémiques ne peuvent synthétiser en quantité suffisante le calcitriol, hormone active formée à partir d'un précurseur de la vitamine D. L'hypocalcémie qui en résulte et l'hyperparathyroïdie secondaire sont les principales causes de l'ostéopathie d'origine métabolique chez l'insuffisant rénal.

Cela étant, d'autres substances toxiques pour les os s'accumulant en cas d'urémie (aluminium, par exemple) peuvent jouer un rôle dans ce processus.

L'effet positif de Calcitriol Devatis en cas d'ostéodystrophie rénale semble résulter de la correction de l'hypocalcémie et de l'hyperparathyroïdie secondaire. Il n'est pas certain que Calcitriol Devatis développe indépendamment de cela d'autres effets bénéfiques.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale d'une dose unique de 0,25 à 1,0 µg de calcitriol, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en l'espace de 2 à 6 heures.

Distribution

Le calcitriol et d'autres métabolites de la vitamine D sont liés à des protéines plasmatiques spécifiques pendant leur transport dans le sang.

Métabolisme

Le calcitriol est hydroxylé et oxydé dans les reins et le foie par un isoenzyme spécifique du cytochrome P450, le CYP24A1.

Divers métaboliques ayant une activité vitaminique D plus ou moins marquée ont été identifiés.

Élimination

Une demi-vie d'élimination sérique du calcitriol de l'ordre de 5 à 8 heures a été déterminée. La cinétique d'élimination et d'absorption du calcitriol est linéaire dans une très large fourchette posologique jusqu'à 165 µg d'une dose orale unique. La durée de l'action pharmacologique d'une dose unique de calcitriol est de 4 jours. Le calcitriol est excrété dans la bile et subit un cycle entérohépatique.

Cinétique pour certains groupes de patients

Chez les patients souffrant de syndrome néphrotique ou hémodialysés, les taux sériques de calcitriol ont été réduits et il a fallu attendre plus longtemps jusqu'à ce que la concentration maximale ait été atteinte.

Données précliniques

Des études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat ont révélé que des doses orales allant jusqu'à 300 ng/kg/jour (soit 30 fois la dose usuelle chez l'homme) n'ont pas eu de répercussions néfastes sur la reproduction. Chez le lapin, non seulement des signes d'embryotoxicité, mais aussi des anomalies fœtales (malformations squelettiques et viscérales) ont été observés dans deux portées à une dose orale toxique pour les mères de 300 ng/kg/jour. Des anomalies ont également été constatées dans une portée à une dose de 80 ng/kg/jour, mais non à une dose de 20 ng/kg/jour (le double de la dose usuelle chez l'homme). Bien que les modifications observées n'aient pas été statistiquement significatives, une implication du calcitriol ne peut pas être exclue.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C.

Numéro d'autorisation

69164 (Swissmedic).

Présentation

Capsules à 0,25 µg (orange et blanc): plaquette thermoformée: 30 et 100 (B).

Capsules à 0,5 µg (orange): plaquette thermoformée: 30 et 100 (B).

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Novembre 2013.