

MONOGRAPHIE

PrROCALTROL[®]

calcitriol

Capsules à 0,25 µg et à 0,5 µg

Métabolite de la vitamine D₃

Hoffmann-La Roche Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8
www.rochecanada.com

Date de révision :
Le 25 janvier 2016

Numéro de contrôle de la présentation : roc.25.jan.2016

ROCALTROL[®] est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée.
© Copyright 1979-2016, Hoffmann-La Roche Limitée

Table des matières

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES..... | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 8 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 9 |
| SURDOSAGE..... | 10 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 11 |
| STABILITÉ ET ENTREPOSAGE..... | 13 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 13 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 14 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 14 |
| ESSAIS CLINIQUES | 14 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 15 |
| TOXICOLOGIE | 16 |
| RÉFÉRENCES | 19 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 23 |

Pr **ROCALTROL**[®]

calcitriol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation / concentration | Renseignements non médicaux d'importance clinique |
|------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| capsules | 0,25 µg et 0,5 µg | Gélatine <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ROCALTROL (calcitriol) est indiqué dans le traitement des affections suivantes :

- Hypocalcémie et ostéodystrophie chez les insuffisants rénaux chroniques soumis à la dialyse.
- Hypocalcémie et ses manifestations cliniques associées à :
 - l'hypoparathyroïdie post chirurgicale,
 - l'hypoparathyroïdie idiopathique,
 - la pseudohypoparathyroïdie.
- Rachitisme vitaminorésistant (hypophosphatémie familiale).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données sur les patients de 65 ans et plus étant limitées, la prudence s'impose lorsqu'on traite des personnes âgées.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des capsules de calcitriol chez l'enfant n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes. Un tel usage n'est donc pas recommandé.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament, à la vitamine D ou à ses analogues et dérivés ainsi qu'à tout ingrédient de la préparation (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Hypercalcémie ou signes évidents d'hypervitaminose D.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Puisque ROCALTROL (calcitriol) est un puissant dérivé du cholécalciférol exerçant des effets très marqués sur l'absorption intestinale du calcium alimentaire et du phosphate inorganique, on ne devrait pas l'utiliser conjointement avec d'autres produits contenant de la vitamine D ou ses dérivés.

La marge thérapeutique de ROCALTROL est étroite; il faut donc déterminer soigneusement la dose quotidienne optimale pour chaque patient en augmentant graduellement la posologie jusqu'à ce que les paramètres biochimiques et les manifestations cliniques signalent une réponse satisfaisante (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil cardiovasculaire

Chez les patients sous digitaliques, l'hypercalcémie peut précipiter des arythmies cardiaques; l'emploi de ROCALTROL chez ces sujets commande une extrême prudence.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

Appareil endocrinien et métabolisme

L'hypercalcémie chronique peut entraîner une calcification vasculaire généralisée, une néphrocalcinose, une calcification de la cornée ou d'autres tissus mous. Pendant un traitement par ROCALTROL, le produit de la concentration sérique de calcium total (mg/dL) par celle du phosphate inorganique (Ca x P) ne devrait pas dépasser $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

Un taux de calcium de 7 mg % ou plus dans le dialysat, ajouté à un apport alimentaire excessif en calcium, peut entraîner des épisodes fréquents d'hypercalcémie.

Les patients doivent se limiter à l'apport calcique prescrit (aliments et suppléments) et ne prendre aucun médicament en vente libre qui ne soit autorisé. On doit également renseigner les patients sur les symptômes de l'hypercalcémie et leur conseiller de consulter un médecin dès l'apparition de ces symptômes (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Les patients atteints de rachitisme vitaminorésistant (hypophosphatémie familiale) doivent poursuivre leur traitement phosphaté oral. Il faut cependant tenir compte du fait que

ROCALTROL peut stimuler l'absorption intestinale du phosphate, car cet effet peut modifier les besoins en suppléments phosphatés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction rénale

Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, l'hypercalcémie chronique peut être associée à une hausse du taux de créatinine sérique. Bien que l'élévation du taux de créatinine sérique soit habituellement réversible, il importe d'accorder une attention méticuleuse aux facteurs susceptibles de provoquer l'hypercalcémie chez ces sujets. On devrait toujours amorcer le traitement par ROCALTROL avec la plus faible dose possible et augmenter ensuite la posologie en surveillant attentivement la teneur sérique en calcium. On devrait évaluer l'apport alimentaire quotidien en calcium et le modifier, au besoin.

Les patients qui prennent ROCALTROL doivent éviter d'être déshydratés. Il faut donc maintenir un apport hydrique adéquat.

Populations particulières

Grossesse : L'innocuité de ROCALTROL chez la femme enceinte ou susceptible de le devenir n'a pas été établie; l'emploi de ROCALTROL ne doit alors être envisagé que si les avantages prévus dépassent les risques possibles pour la mère et le fœtus.

Allaitement : ROCALTROL peut être excrété dans le lait humain. Compte tenu du potentiel de réactions néfastes à ROCALTROL chez le nourrisson et d'hypercalcémie chez la mère, les mères qui prennent ROCALTROL peuvent allaiter au sein à condition que leur calcémie et celle du nourrisson soient surveillées.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données sur les patients de 65 ans et plus étant limitées, la prudence s'impose lorsqu'on traite des personnes âgées.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des capsules de calcitriol chez l'enfant n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes. Un tel usage n'est donc pas recommandé.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pendant un traitement d'entretien avec ROCALTROL, on doit évaluer périodiquement la calcémie, le phosphate inorganique sérique, la magnésémie, la phosphatase alcaline sérique ainsi que la calciurie et la phosphaturie dans les urines de 24 heures.

Durant la phase initiale du traitement, on doit évaluer la calcémie au moins deux fois par semaine. Une chute des taux de phosphatase alcaline sérique peut indiquer une hypercalcémie imminente. En présence d'hypercalcémie, suspendre immédiatement la médication jusqu'à la normalisation de la calcémie, qui peut prendre plusieurs jours et même une semaine.

On ne doit envisager la thérapie par ROCALTROL que si l'on dispose de laboratoires en mesure d'assurer la surveillance adéquate des paramètres biochimiques sanguins et urinaires. En cours de traitement, il est possible qu'une hypercalcémie progressive imputable à une hyperréactivité ou à un surdosage s'aggrave au point de justifier un traitement d'urgence.

Afin de permettre le dépistage précoce des calcifications ectopiques, on recommande de procéder périodiquement à des examens ophtalmologiques et à une évaluation radiologique des régions anatomiques suspectes.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Des réactions d'hypersensibilité (prurit, éruptions cutanées, urticaire et, très rarement, troubles cutanés érythémateux sévères) risquent de survenir. Les effets indésirables de ROCALTROL sont en général semblables à ceux que provoque un apport excessif de vitamine D.

Les signes et symptômes précoces associés à une intoxication par la vitamine D et à l'hypercalcémie sont : faiblesse, céphalée, somnolence, nausées, arythmies cardiaques, soif excessive, vomissements, xérostomie, constipation, myalgie, ostéalgie, goût de métal, douleur abdominale ou maux d'estomac.

Les signes et symptômes tardifs sont : polyurie, polydipsie, infections des voies urinaires, anorexie, perte de poids, nycturie, conjonctivite (calcifiante), pancréatite, photophobie, rhinorrhée, prurit, hyperthermie, baisse de la libido, azote uréique sanguin élevé, transaminases sériques élevées (ALT et AST), albuminurie, hypercholestérolémie, calcification ectopique, hypertension, arythmies cardiaques et, en de rares occasions, psychose manifeste.

Réactions indésirables au médicament observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des manifestations indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Les réactions indésirables qui suivent, basées sur les études cliniques et l'expérience après la commercialisation du produit, dans diverses indications, ont été signalées en association avec ROCALTROL. Lorsque les données provenaient de rapports non sollicités, la fréquence ne pouvait être estimée et la réaction était décrite comme étant « inconnue ».

La réaction indésirable la plus souvent signalée était l'hypercalcémie (20-30 %).

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables d'après le système organique touché et la fréquence, définie comme suit : très fréquente ($\geq 1/10$); fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); inconnue

(impossible à estimer à partir des données disponibles). Pour chacune des fréquences, les réactions indésirables sont présentées en ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Résumé des réactions indésirables au médicament survenue chez des patients recevant ROCALTROL (calcitriol)

| Système organique | Très fréquente | Fréquente | Peu fréquente | Inconnue |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Troubles immunitaires | | | | Hypersensibilité, urticaire |
| Troubles nutritionnels et métaboliques | Hypercalcémie | | Perte d'appétit | Polydipsie, déshydratation |
| Troubles psychiatriques | | | | Apathie, appréhension, agitation, insomnie |
| Troubles du système nerveux | | Céphalées | | Faiblesse musculaire, troubles sensoriels |
| Troubles gastro-intestinaux | | Douleur abdominale, nausées | Vomissements | Constipation, douleur à la partie supérieure de l'abdomen |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | Éruption cutanée | | Érythème, prurit |
| Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs | | | | Retard de croissance, douleur aux extrémités |
| Troubles rénaux et urinaires | | Infection urinaire | | Polyurie |
| Organisme entier ou réaction liée au mode d'administration | | | | Calcinose, pyrexie, soif |
| Épreuves de laboratoire | | | Hausse de la créatininémie | Perte pondérale |

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Les anomalies hématologiques et biochimiques qui suivent, relevées lors d'études cliniques, ont été associées au traitement par ROCALTROL : phosphatase alcaline élevée, hypercalciurie, hypermagnésémie, hyperphosphatémie, numération lymphocytaire élevée, hémocrite élevé, numération de neutrophiles élevée, hémoglobine élevée, taux d'AST et/ou d'ALT élevé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La première étape du catabolisme du calcitriol est catalysée par le CYP24A1, une isoenzyme spécifique du cytochrome P450. Les inducteurs connus des CYP2C8, 2C, 2C19 et CYP3A ne modulent pas l'activité du CYP24A1.

Comme ROCALTROL exerce aussi un effet sur le transport des phosphates dans l'intestin, les reins et les os, la posologie des agents formant des liaisons avec le phosphate doit être ajustée en fonction de la phosphatémie (valeurs normales : 2-5 mg/100 mL ou 0,65-1,62 mmol/L).

Interactions médicament-médicament

Anticonvulsivants : L'administration concomitante de phénytoïne ou de phénobarbital n'a aucun effet sur les concentrations plasmatiques de calcitriol, mais réduirait les taux plasmatiques de 25 hydroxyvitamine D₃ (25 OH D₃) endogène en inhibant la 25-hydroxylase hépatique ou en augmentant le catabolisme de la 25 OH D₃ médié par les cytochromes. Des doses plus élevées de ROCALTROL ou de suppléments de vitamine D seraient nécessaires en cas d'administration concomitante d'anticonvulsivants et de ROCALTROL.

Cholestyramine, sevelamer et huile minérale : L'absorption intestinale de ROCALTROL risque d'être altérée par les agents chélateurs d'acides biliaires, notamment la cholestyramine et le sevelamer, de même que par l'huile minérale prise comme laxatif.

Digitaliques : L'hypercalcémie risque de précipiter des arythmies cardiaques chez les patients sous digitaliques.

Corticostéroïdes : Un antagonisme fonctionnel existe entre les analogues de la vitamine D, qui favorisent l'absorption du calcium, et les corticostéroïdes, qui inhibent l'absorption du calcium.

Kétoconazole : Le kétoconazole est susceptible d'inhiber les enzymes qui synthétisent et qui catabolisent le calcitriol. Des diminutions des concentrations sériques de calcitriol endogène ont été observées après l'administration de kétoconazole à raison de 300 mg à 1200 mg par jour à des hommes en bonne santé pendant une semaine. Cependant, aucune étude *in vivo* sur les interactions médicamenteuses entre le kétoconazole et ROCALTROL n'a été menée.

Diurétiques thiazidiques : On sait que les diurétiques thiazidiques induisent une hypercalcémie en réduisant l'élimination du calcium dans l'urine. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de ROCALTROL risque donc de causer une hypercalcémie. De ce fait, la prudence s'impose si une telle administration concomitante est nécessaire.

Suppléments de calcium : Des directives diététiques, surtout en ce qui a trait aux suppléments de calcium, doivent être strictement observées, tout en évitant la prise incontrôlée de préparations additionnelles contenant du calcium.

Magnésium : Les médicaments contenant du magnésium (p. ex., les antiacides) risquent de causer une hypermagnésémie. Ils ne doivent donc pas être administrés pendant le traitement par ROCALTROL à des patients sous dialyse de longue durée.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plante n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose quotidienne optimale de ROCALTROL (calcitriol) doit être déterminée soigneusement pour chaque personne. L'efficacité d'un traitement par ROCALTROL présuppose que chaque patient reçoit un apport calcique journalier suffisant.

Toutefois, en raison d'une amélioration de l'absorption du calcium au niveau du tube digestif, on pourra réduire ou même interrompre l'administration de suppléments calciques chez certains patients prenant ROCALTROL.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Patients dialysés

Ajustement de la posologie : La dose initiale recommandée de ROCALTROL est de 0,25 µg/jour. Si les paramètres biochimiques et les manifestations cliniques de la pathologie ne présentent pas une amélioration satisfaisante, on peut augmenter la posologie quotidienne de 0,25 µg à intervalles de 2 à 4 semaines. Pendant cette période d'ajustement, on doit évaluer les taux de calcium sérique au moins deux fois par semaine, et si l'on note une hypercalcémie, on doit interrompre la médication sur le champ jusqu'à la normalisation de la calcémie.

Dose d'entretien : Les sujets présentant une normocalcémie ou une légère hypocalcémie pourront bénéficier de l'administration de 0,25 µg de ROCALTROL tous les deux jours. La plupart des patients soumis à l'hémodialyse répondent à des doses de 0,5 à 1 µg par jour.

Pour réduire le risque d'épisodes hypercalcémiques, une diminution de la dose de ROCALTROL peut être opportune après la baisse du taux sérique de phosphatase alcaline.

Hypoparathyroïdie et rachitisme vitaminorésistant

La dose initiale recommandée de ROCALTROL est de 0,25 µg/jour. Si les paramètres biochimiques et les manifestations cliniques de la pathologie ne présentent pas une amélioration

satisfaisante, on peut augmenter la posologie quotidienne de 0,25 µg à intervalles de 2 à 4 semaines. Pendant cette période d'ajustement, on doit évaluer les taux de calcium sérique au moins deux fois par semaine, et si l'on note une hypercalcémie, on doit interrompre la médication sur le champ jusqu'à la normalisation de la calcémie. On devrait également songer à diminuer l'apport calcique.

On note parfois un trouble de malabsorption chez les personnes atteintes d'hypoparathyroïdie; il faudra peut-être alors augmenter les doses de ROCALTROL.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données sur les patients de 65 ans et plus étant limitées, la prudence s'impose lorsqu'on traite des personnes âgées. Aucun ajustement posologique n'est requis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des capsules de calcitriol chez l'enfant n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes pour élaborer des recommandations posologiques.

Dose oubliée

Prendre la dose oubliée dès que possible. Cependant, omettre cette dose s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Aucun médicament supplémentaire ne doit être administré pour compenser l'oubli.

Administration

Traitement intermittent (à doses élevées)

L'administration intermittente de doses élevées de ROCALTROL par voie orale deux ou trois fois par semaine s'est révélée efficace même dans les cas réfractaires au traitement continu. On doit surveiller la calcémie pendant un tel traitement.

SURDOSAGE

L'administration de doses de ROCALTROL (calcitriol) supérieures aux besoins quotidiens du patient peut causer une hypercalcémie, une hypercalciurie et une hyperphosphatémie. Par ailleurs, un apport phosphocalcique élevé conjointement avec des doses thérapeutiques de ROCALTROL peut provoquer des anomalies similaires. Chez les patients soumis à la dialyse, des concentrations élevées de calcium dans le bain de dialyse peuvent contribuer à l'hypercalcémie. Le produit de la concentration sérique de calcium par celle du phosphate ($Ca \times P$) ne doit pas dépasser $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

Traitement de l'hypercalcémie et du surdosage

La thérapeutique générale de l'hypercalcémie (dépassant de plus de 1 mg/dL ou 0,25 mmol/L la limite supérieure de la gamme des valeurs normales) ou d'une créatininémie supérieure à 120 µmol/L consiste à interrompre immédiatement le traitement par ROCALTROL, à instaurer un régime pauvre en calcium et à suspendre la prise de tout supplément calcique. On doit évaluer la calcémie et la phosphatémie quotidiennement jusqu'à l'obtention d'une normocalcémie. L'hypercalcémie disparaît souvent après deux à sept jours. Après normalisation de la calcémie,

on pourra reprendre le traitement par ROCALTROL en diminuant la dose de 0,25 µg/jour par rapport à la posologie antérieure. Pendant cette période d'ajustement posologique et lors de toute augmentation subséquente de la posologie, il convient de surveiller attentivement la calcémie (par un dosage au moins deux fois par semaine). Chez les patients dialysés, on peut corriger une hypercalcémie persistante ou grave par une dialyse contre un liquide exempt de calcium.

Traitement du surdosage accidentel

Le traitement d'un surdosage accidentel aigu de ROCALTROL consiste à maintenir les fonctions vitales. Si l'ingestion du médicament est découverte peu de temps après avoir eu lieu, des vomissements ou un lavage gastrique pourraient être utiles pour limiter l'absorption. Si le médicament a traversé l'estomac, l'administration d'huile minérale peut favoriser son excrétion dans les fèces. On doit procéder à des ionogrammes sanguins sériés (de l'ion calcium surtout), mesurer le taux d'excrétion urinaire du calcium et évaluer les anomalies électrocardiographiques imputables à l'hypercalcémie. Ces contrôles sont d'une importance capitale chez les patients sous digitaliques. La suppression des suppléments calciques et un régime alimentaire pauvre en calcium sont également indiqués dans les cas de surdosage accidentel. Il est probablement inutile de prendre d'autres mesures vu la durée relativement courte de l'action pharmacologique du calcitriol. En présence, toutefois, d'une hypercalcémie persistante ou grave, on peut recourir à une gamme de mesures thérapeutiques équivalentes, et le choix est fonction de la pathologie sous-jacente du patient. Elles comprennent entre autres l'emploi de médicaments comme les phosphates et les corticostéroïdes ainsi que la diurèse forcée dans les cas appropriés. On a également rapporté l'emploi de la dialyse péritonéale contre un liquide exempt de calcium.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ROCALTROL (calcitriol) est la forme la plus active connue de vitamine D₃ pour ce qui est de stimuler le transport du calcium dans l'intestin.

L'apport en vitamine D chez l'homme dépend de sources alimentaires et de l'exposition de l'épiderme aux rayons ultraviolets du soleil qui transforment le 7 déhydrocholestérol en vitamine D₃ (cholécalférol). La vitamine D₃ doit être métabolisée dans le foie et le rein avant de pouvoir exercer pleinement son action sur les tissus cibles. La transformation initiale est catalysée par une enzyme hépatique spécifique, la 25 hydroxylase de la vitamine D₃ (25 OH ase), et le produit de cette réaction est la 25 hydroxyvitamine D₃ (25 OH D₃). Cette dernière subit une hydroxylation dans les mitochondries des cellules rénales. Cette réaction est activée par la 25 hydroxyvitamine D₃ 1 alpha hydroxylase rénale (alpha-OH ase) pour donner la 1 25 (OH)₂D₃ (calcitriol).

Pharmacodynamie

Les deux sites d'action connus du calcitriol sont l'intestin et les os, mais d'autres observations suggèrent qu'il agit également sur le rein et la glande parathyroïde.

Chez des rats présentant une urémie aiguë, on a démontré que le calcitriol stimule l'absorption du calcium. Cet agent favorise aussi l'absorption intestinale du phosphore en stimulant un système de transport actif distinct du processus de transport du calcium.

En l'absence d'une source intestinale de calcium, le calcitriol stimule la résorption osseuse, mobilisant ainsi du calcium pour la circulation. Cet effet est associé au rôle de la vitamine D dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique du plasma. Le calcitriol peut de plus exercer un effet direct sur les ostéoblastes.

Les effets du calcitriol sur le transport rénal du calcium et des phosphates semblent influencés par la présence ou l'absence des glandes parathyroïdes, le bilan vitaminique D, le degré de rétention liquidienne et la dose de métabolite de la vitamine D utilisée. Les données actuelles ne permettent pas de déterminer quel métabolite de la vitamine D, s'il en est, influence le transport d'ions bivalents par les tubules rénaux dans des conditions physiologiques, et si, dans ce cas, une interaction avec la parathormone est nécessaire.

On soupçonne que le calcitriol exerce une rétro inhibition directe sur la glande parathyroïde. Certains chercheurs postulent l'influence directe du calcitriol sur les parathyroïdes. Bien qu'une inhibition de la sécrétion de la parathormone par le calcitriol ait été démontrée *in vitro*, les résultats d'études *in vivo* sont plus équivoques.

Pharmacocinétique

Absorption : Les études menées chez l'humain permettent de constater que le calcitriol est rapidement absorbé au niveau de l'intestin. Les taux sériques de radioactivité atteignent leur maximum 4 heures après l'administration d'une dose orale de calcitriol tritié.

Distribution : On sait que les métabolites de la vitamine D sont transportés dans le sang, liés à une α_2 globuline spécifique.

Métabolisme : Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action.

Élimination : On a observé que la demi-vie sérique du calcitriol variait entre 9 et 10 heures. Néanmoins, l'activité pharmacologique d'une seule dose de calcitriol dure environ 3 à 5 jours

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune étude sur les propriétés pharmacocinétiques du calcitriol chez les personnes âgées n'a été menée.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des capsules de calcitriol chez l'enfant n'ont pas

fait l'objet d'études suffisantes.

Sexe : Aucune étude contrôlée sur l'effet du calcitriol en fonction du sexe n'a été menée.

Insuffisance hépatique : Aucune étude contrôlée sur l'effet de l'insuffisance hépatique sur le calcitriol n'a été menée.

Insuffisance rénale : Aucune étude contrôlée sur l'effet de l'insuffisance rénale sur le calcitriol n'a été menée.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver les capsules à une température de 15 à 25 °C dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Garder les plaquettes alvéolées dans leur boîte d'emballage.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ROCALTROL (calcitriol) est offert sous les formes suivantes :

Capsules à 0,25 µg : capsules de gélatine molle, ovales, brun-orange à rouge-orange, opaques (première moitié) / blanc à gris-jaune ou gris-orange, opaques (deuxième moitié). Chaque boîte contient 5 plaquettes alvéolées de 20 capsules chacune, soit un total de 100 capsules par boîte.

Capsules à 0,50 µg : capsules de gélatine molle, ovales, brun-orange à rouge-orange, opaques. Chaque boîte contient 5 plaquettes alvéolées de 20 capsules chacune, soit un total de 100 capsules par boîte.

Composition

Capsules (0,25 µg et 0,50 µg) : butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluène, triglycérides à chaînes moyennes (huile de noix de coco fractionnée), gélatine, glycérol à 85 %, produits hydrogénés de l'amidon partiellement hydrolysé, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer rouge et jaune E 172.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

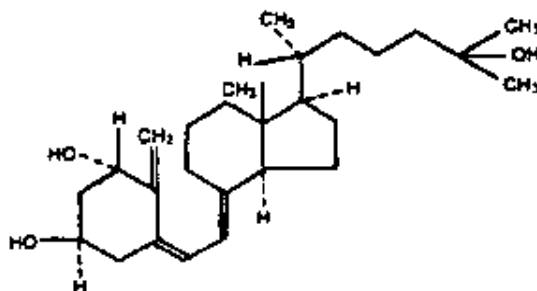
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Calcitriol

Nom chimique : 1 α ,25-dihydroxycholécalférol; (5Z,7E)-9,10,sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1 α ,3 β ,25-triol.

Formule et masse moléculaires : C₂₇H₄₄O₃; 416,65

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le calcitriol est un composé cristallin presque blanc dont le point de fusion se situe entre 111 et 115°C. Il est soluble dans les solvants organiques, mais relativement insoluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Un traitement par le calcitriol ne modifie pas l'hypermagnésémie déjà présente chez la majorité des grands insuffisants rénaux chroniques.

Un certain nombre de rapports récents ont signalé la possibilité que les analogues de la vitamine D causent une détérioration de la fonction rénale chez les insuffisants rénaux chroniques non soumis à la dialyse rénale. Une étude contrôlée a porté sur 18 patients non dialysés présentant une clairance de la créatinine inférieure à 35 mL/min et accusant une ostéodystrophie bénigne; on leur a administré des doses quotidiennes d'environ 4 000 UI de vitamine D₃ ou 0,25 à 1,0 μ g de calcitriol pendant 6 mois. Les résultats ont révélé que chez tous les sujets recevant du calcitriol et chez 7 des 9 patients prenant de la vitamine D₃, le pourcentage de diminution de la

clairance de la créatinine était plus grand pendant le traitement qu'au cours des 6 mois précédents. Par conséquent, avant de recourir aux analogues de la vitamine D pour un traitement prophylactique, il est nécessaire de procéder à d'autres essais pour établir si les effets bénéfiques prévus l'emportent sur les risques possibles.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'activité biologique relative entre la vitamine D₃, substance mère, et ses métabolites est résumée dans le tableau 2. Dans la plupart des études sur le métabolisme de la vitamine D, on a utilisé comme étalon la forme naturelle du cholécalciférol ou vitamine D₃.

Tableau 2 Efficacité biologique relative de la vitamine D₃, du 25 OH D₃ et du calcitriol

| Réponse biologique | Espèce | Vitamine D ₃ | Activité relative* | |
|------------------------------------------|---------|-------------------------|----------------------|------------|
| | | | 25 OH D ₃ | Calcitriol |
| Transport intestinal du Ca ²⁺ | Poussin | 1,0 | 2,0 | 13 |
| Mobilisation du Ca ²⁺ osseux | Poussin | 1,0 | 1,5 | 5-6 |
| Test de la ligne | Poussin | 1,0 | 1,5 | 2-3 |
| Teneur en cendres des os | Poussin | 1,0 | 1,6 | 2 |
| | Poussin | 1,0 | - | 7-8 |
| Croissance corporelle | Poussin | 1,0 | 1,0 | 5 |

* Dans chaque cas, on a accordé la valeur 1,0 à la réponse produite par la vitamine D₃ et une valeur proportionnelle aux réponses produites par une quantité équimolaire des autres métabolites de la vitamine D₃.

On a administré une dose unique de calcitriol par voie orale à des poussins. Le produit s'est révélé au moins 13 fois plus puissant que la vitamine D₃ pour stimuler l'absorption intestinale du calcium et 5 à 6 fois plus efficace pour hausser les taux de calcium sérique (mobilisation du calcium osseux). Lorsqu'on l'a administré quotidiennement à des poulets et des rats, le calcitriol a été aussi actif, sinon plus, que la vitamine D₃ dans les épreuves de la teneur en cendres des os, de la calcémie et du taux de croissance.

Dans la cellule intestinale, le calcitriol et son récepteur, une protéine cytoplasmique spécifique, se fixent sur la chromatine du noyau cellulaire. Ainsi, le calcitriol commande la synthèse de nouvelles protéines ou modifie la structure de la membrane de manière à faciliter les échanges calciques transcellulaires. Le calcitriol favorise également la résorption osseuse et entraîne la mobilisation du calcium. On n'a pas encore déterminé avec certitude le mécanisme par lequel le calcitriol provoque la minéralisation du tissu ostéoïde du squelette, mais on sait que le calcitriol se concentre éventuellement dans le noyau des cellules osseuses. Le mode d'action du calcitriol sur le rein et la glande parathyroïde est obscur. On croit que le calcitriol peut favoriser la

réabsorption tubulaire du calcium et des phosphates. Il se peut également qu'il exerce une rétro-inhibition sur la sécrétion de la parathormone par la glande parathyroïde.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a déterminé les DL₅₀ aiguës chez la souris et le rat.

Les études de toxicité aiguë menées chez la souris et le rat ont indiqué que la dose létale orale approximative de calcitriol variait de 1,35 à 3,9 mg/kg. Ces valeurs sont supérieures de plusieurs ordres de grandeur à la dose clinique proposée de 0,25 µg 2 fois par jour (environ 8-10 ng/kg/jour).

| Espèce | Voie d'administration | DL ₅₀ calcitriol (mg/kg) |
|--------|-----------------------|-------------------------------------|
| Souris | orale | 2,0 |
| | intrapéritonéale | 1,0 |
| | sous-cutanée | 0,5 |
| | intraveineuse | 1,6 |
| Rats | orale | > 5,0 |

On a administré du calcitriol (100 µg/mL) par voie intramusculaire à des lapins. Les volumes de 0,1 et 1,0 mL n'ont produit qu'une très légère irritation (hémorragie mineure et nécrose). Chez le chien, l'injection intraveineuse de 0,2 mL/kg (20 µg) n'a provoqué aucune hémolyse, et aucun signe d'irritation veineuse n'était évident 24 heures après l'injection.

Toxicité chronique

Rats

On a administré du calcitriol par gavage à des rats Charles River CD quotidiennement pendant 26 semaines à raison de 0 (véhicule seulement), 0,02, 0,08 et 0,30 µg/kg. On a également simulé le gavage chaque jour chez un 5^e groupe.

On a examiné les rats quotidiennement pour dépister tout signe de toxicité. On a noté des changements reliés à la dose administrée chez les groupes recevant du calcitriol. Ainsi, l'administration des doses moyenne et élevée a provoqué une perte pondérale et une diminution de la consommation alimentaire, une élévation de la calcémie ainsi que de légères modifications du poids des organes et d'autres valeurs biochimiques; ces changements étaient absents ou moins prononcés chez le groupe recevant la dose faible. L'examen histologique de tissus prélevés chez tous les rats traités au calcitriol a révélé une calcification des tubules rénaux et des fibres du myocarde, ainsi que des anomalies osseuses; chez le groupe recevant la dose faible, toutefois, les anomalies osseuses étaient moins graves et la calcification, simplement focale. Chez les rats

recevant la forte dose, les anomalies osseuses consistaient en des altérations du cartilage de conjugaison accompagnées d'une désorganisation des chondrocytes et des signes évidents de résorption osseuse; on a noté un épaississement du périoste dû à une prolifération du tissu conjonctif.

Chiens

On a administré du calcitriol par voie orale à des chiens beagle (6 chiens/groupe) pendant 26 semaines à raison de 0 (véhicule seulement), 0,02 et 0,08 µg/kg/jour. Une dose de 0,30 µg/kg avait également été utilisée au départ, mais on a dû l'abandonner après 39 jours à cause de sa toxicité.

On a sacrifié 2 chiens du groupe sous 0,30 µg/kg/jour après 39 jours et poursuivi l'observation des 4 autres pendant 21 semaines. Chez les survivants du groupe recevant la dose la plus forte, la perte pondérale a régressé lentement et l'état général s'est amélioré, mais les valeurs biochimiques ne se sont pas normalisées complètement et l'autopsie a révélé une calcification des tissus mous. Deux des 6 chiens recevant 0,08 µg/kg/jour sont morts. L'administration des doses moyenne et élevée a provoqué une anorexie marquée, une perte pondérale grave, une détérioration de la condition physique, des taux élevés de calcium sérique et d'azote uréique sanguin, ainsi que d'autres altérations des valeurs biochimiques, une calcification des tissus mous, une résorption du tissu osseux subséquentement remplacé par du tissu fibreux, ainsi que des dépôts calciques irréguliers dans les cartilages de conjugaison.

L'administration de la dose faible (0,02 µg) a entraîné des altérations inconsistantes des valeurs biochimiques et des modifications pathologiques limitées. Les changements histopathologiques observés chez les chiens ayant reçu la dose faible se limitaient à un seul foyer de calcification dans le rein d'un premier chien, à la calcification d'une artère de la vessie urinaire chez un deuxième, et à une légère anomalie osseuse chez un troisième.

Les études de toxicité subchronique réalisées chez le rat et le chien ont indiqué que l'administration orale de calcitriol à raison de 20 ng/kg/jour (deux fois la posologie usuelle chez l'humain) pendant un maximum de 6 mois produisait des effets indésirables minimes, le cas échéant. L'administration de 80 ng/kg/jour (8 fois la posologie usuelle chez l'humain) pendant un maximum de 6 mois a produit des effets indésirables modérés; les changements observés semblaient découler principalement d'une hypercalcémie prolongée.

Études sur la reproduction

Fertilité et fonction reproductive générale

On a administré du calcitriol par voie orale à des rats à raison de 0, 0,02, 0,08 et 0,30 µg/kg/jour. On n'a observé aucune réaction indésirable sur le plan de la fertilité, de la nidation, de la durée de gestation, de la grosseur de la portée et des indices de viabilité ou de lactation lorsque le traitement, instauré 61 jours avant l'accouplement pour les mâles et 14 jours avant pour les femelles, a été poursuivi jusqu'à ce qu'on sacrifie les animaux, soit au 13^e jour de gestation ou au 21^e jour de lactation. Le traitement des femelles a augmenté leur gain pondéral de façon significative. Un petit dont la mère avait reçu 0,30 µg/kg/jour était atteint de jaunisse. La hausse de la calcémie chez les mères recevant 0,30 µg/kg, la baisse de la phosphatémie chez celles qui

recevaient 0,08 µg/kg et la hausse de l'azote uréique sanguin chez les petits nés de mères recevant 0,02 µg/kg étaient statistiquement significatives.

Tératologie

On a administré du calcitriol par voie orale à des lapines et des rates; les doses correspondaient à 0, 0,02, 0,08 et 0,30 µg/kg/jour. Les lapines qui ont reçu 0,30 µg/kg/jour du 7^e au 18^e jour de gestation ont présenté une perte pondérale marquée. Trois de ces quinze animaux sont morts, dont deux présentaient des lésions tissulaires évocatrices d'une hypervitaminose D. Chez le groupe recevant 0,30 µg/kg/jour, on a aussi noté une diminution du nombre de petits par portée, une hausse du taux de résorption, une diminution du poids et de l'indice de viabilité des fœtus, de même qu'une hausse de la mortalité néonatale au cours de la première journée qui a suivi la naissance. Deux portées du groupe recevant 0,30 µg/kg/jour (7 fœtus) et une du groupe recevant 0,08 µg/kg/jour (9 fœtus) ont présenté des malformations externes multiples accompagnées d'anomalies viscérales et squelettiques. Ces anomalies (16/177 fœtus) se sont manifestées à des doses 4 à 15 fois supérieures à la dose recommandée chez l'humain.

Des rates gravides ont été traitées par gavage du 7^e au 15^e jour de gestation. On a observé une légère diminution du gain pondéral et du nombre moyen de sites de nidation chez celles qui recevaient 0,30 µg/kg/jour. On a noté chez tous les groupes un nombre restreint d'anomalies fœtales isolées. On n'a cependant remarqué aucune différence significative dans la fréquence et la nature des anomalies ou variations squelettiques entre les groupes témoins et les groupes traités.

Études périnatales et postnatales

On a administré du calcitriol par voie orale à des rats à raison de 0, 0,02, 0,08, et 0,30 µg/kg/jour. Chez les rates traitées du 15^e jour de gestation au 21^e jour de lactation, l'administration du calcitriol n'a entraîné aucun effet indésirable sur le nombre moyen de petits par portée, ni sur les indices de viabilité et de lactation des portées. Une des femelles recevant 0,08 µg/kg/jour est devenue moribonde et a dû être sacrifiée avant la mise bas; une deuxième a présenté une tumeur mammaire, et une femelle recevant 0,30 µg/kg/jour a souffert de calculs urinaires. Les mères traitées par 0,08 et 0,30 µg/kg/jour ont présenté une hypercalcémie et une hypophosphatémie. Les taux d'azote uréique sanguin n'étaient élevés que chez le groupe recevant 0,30 µg/kg/jour. Seule une hausse de la calcémie a été observée chez les petits des groupes recevant 0,08 et 0,30 µg/kg, de même qu'une légère augmentation des cendres osseuses chez ceux qui recevaient 0,30 µg/kg.

Pouvoir mutagène

On n'a observé aucun signe de pouvoir mutagène dans les études exécutées selon la méthode d'Ames.

RÉFÉRENCES

1. Coburn JW, Hartenbower DL, Brickman AS. Advances in vitamin D metabolism as they pertain to chronic renal disease. *Am J Clin Nut* 1976;29:1283-99.
2. Ponchon G, DeLuca H.F. The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J Clin Invest* 1969;48:1273-9.
3. Ponchon G, Kennan AL, DeLuca HF. Activation of vitamin D by the liver. *J Clin Invest* 1969;48:2032-7.
4. Midgett RJ, *et al.* Studies on calciferol metabolism VI. The renal production of the biologically active form of vitamin D, 1,25-dihydroxycholecalciferol; species, tissue and subcellular distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:1153-61.
5. Coburn, JW, Hartenbower DL, Norman AW. Metabolism and action of the hormone vitamin D. Its relation to diseases of calcium homeostasis. *West J Med* 1974;121:22-44.
6. Wong RG, *et al.* Biological Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol (a highly active vitamin D metabolite) in acutely uremic rats. *J Clin Invest* 1972;51:1287-91.
7. Gray RW, *et al.* The metabolism of vitamin D₃ and 25-hydroxy-vitamin D₃ in normal and anephric humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:1045-56.
8. Mawer EB, *et al.* Failure of formation of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in chronic renal insufficiency. *Lancet* 1973;1:626-8.
9. Haussler M, McCain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action. *New Eng J Med* 1977;297:974-83.
10. Favus MJ. Vitamin D physiology and some clinical aspects of the vitamin D endocrine system. *Med Clinics of NA* 1978;62:1291-1317.
11. Sutton RAL, *et al.* Effects of vitamin D and parathyroid hormone on renal tubular calcium reabsorption. *International Symposium on Urolithiasis Research. Davos, Suisse, 1976 (résumé).*
12. Ahmed KY, *et al.* Long-term effects of small doses of 1,25-dihydroxycholecalciferol in renal osteodystrophy. *Lancet* 1978;1:629-32.
13. Myrtle JF, Norman AW. Vitamin D a cholecalciferol metabolite highly active in promoting intestinal calcium transport. *Science* 1971;171:79-82.

14. Norman AW, Wong RG. Biological activity of the vitamin D metabolite, 1,25-dihydroxycholecalciferol in chickens and rats. *J Nutr* 1972;102:1709-18.
15. Haussler MR, Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sc (États-Unis)* 1969;62:155-62.
16. Tsai HC, Norman AW. Studies on calciferol metabolism VIII. Evidence for a cytoplasmic receptor for 1,25 dihydroxy-vitamin D₃ in the intestinal Mucosa. *J Biol Chem* 1973;248:5967-75.
17. Tsai HC, Wong RG, Norman AW. Studies on calciferol metabolism IV. Subcellular localization of 1,25-dihydroxy-vitamin D in intestinal mucosa and correlation with increased calcium transport. *J Biol Chem* 1972;247:5511-9.
18. Brickman AS, *et al.* Biological action of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in the rachitic dog. *Endocrinology* 1973;92:728-34.
19. Weber JC, Pons U, Kodicek E. The localization of 1,25-dihydroxycholecalciferol in bone cell nuclei of rachitic chicks. *Biochem J* 1971;125:147-153.
20. Puschett JB, *et al.* The acute renal tubular effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;141:379-84.
21. Brickman AS, *et al.* Therapy with 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in the management of renal osteodystrophy. *In: édit. Norman AW, et al. Vitamin D and Problems Related to Uremic Bone Disease.* Berlin, New York: Walter De Gruyter, 1975:241-7.
22. Mawer BE, *et al.* Metabolic fate of administered 1,25-dihydroxycholecalciferol in controls and in patients with hypoparathyroidism. *Lancet* 1976;1:1203-6.
23. Avioli LV, Hadda JG. Vitamin D current concepts. *Metabolism* 1973;22:507.
24. Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 1,25-dihydroxycholecalciferol in human plasma. *J Clin Invest* 1971;50:2159-67.
25. Eisman JA, *et al.* 1,25-dihydroxy-vitamin D in biological fluids: a simplified and sensitive assay. *Science* 1976;193:1021-3.
26. Coburn JW, *et al.* Clinical efficacy of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in renal osteodystrophy. *In: Norman AW, Schaefer K, édit. Vitamin D, Biochem Chemical and Clinical Aspects Related to Calcium Metab.* 3rd Workshop, Asilomar, Cal. Jan. Berlin: De Gruyter, 1977:657-66.
27. Tougaard L, *et al.* Controlled trial of 1-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet* 1976;1:1044-7.

28. Winterborn MH, *et al.* Impairment of renal function in patients on 1-hydroxycholecalciferol. *Lancet* 1978;2:150-1.
29. Christiansen C, *et al.* Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 1978;2:700-3.
30. Balsan S, *et al.* Metabolites and analogs of vit. D: therapeutic effects in D-deficiency and Pseudo-deficiency rickets. In: Norman AW, *et al.*, eds. *Vitamin and Problems Related to Uremic Bone Disease*. Berlin: Walter De Gruyter, 1975:249-58.
31. Brickman AS, *et al.* Actions of 1,25-dihydroxycholecalciferol in patients with hypophatemic, vitamin D-resistant rickets. *New Eng J Med* 1973;289:495-8.
32. Davies M, *et al.* 1,25-dihydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism. *Lancet* 1977;1:55-9.
33. Evans IM, *et al.* The clinical use of synthetic 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Calcif Tissue Res* 1976;21(suppl)236-41.
34. Rosen JF, *et al.* 1,25-dihydroxycholecalciferol: its use in the long term management of idiopathic hypoparathyroidism in children. *J Clin Endocrinol & Metabol* 1977;45:457-68.
35. Sinha TK, De Luca HF, Bell NH. Evidence for a defect in the formation of 1,25-dihydroxy-vitamin D in pseudohypoparathyroidism. *Metabolism* 1977;26:731-8.
36. Robitaille P, *et al.* Renal osteodystrophy in children treated with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:315-24.
37. Chesney RW, *et al.* Influence of long-term oral 1,25-dihydroxy vitamin D in childhood renal osteodystrophy. *Contr Nephrol* 1980;18:55-71.
38. Glorieux FH, *et al.* Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *New Eng J Med* 1980;303:1023-31.
39. Delvin EE, *et al.* Vitamin D dependency: replacement therapy with calcitriol. *J Ped* 1981;99:26-34.
40. Caplan RH, Beguin EA. Hypercalcemia in a calcitriol-treated hypoparathroid woman during lactation. *Obstet Gynecol* 1990;76:485-489.
41. Briggs GG, *et al.* Vitamin D: Fetal risk summary and breast feeding summary. *In: Drugs in Pregnancy and Lactation* 1994;4:898-903.
42. Bell NH, Stern PH. Hypercalcemia and increases in serum hormone value during prolonged administration of 1,25-dihydroxyvitamin D. *New Eng J Med* 1978;298:1241-1243.

43. Tsukamoto Y, *et al.* The oral 1,25 dihydroxyvitamin D₃ pulse therapy in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 1991;57:23-28.
44. Tsukamoto Y, *et al.* Pharmacological parathyroidectomy by oral 1,25 (OH)₂D₃ pulse therapy (lettre). *Nephron* 1989;51:130-131.
45. Muramoto H, *et al.* Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃. *Nephron* 1991;58:288-294.
46. O'Loughlin PD, *et al.* Duration of action of calcitriol on calcium absorption. *In*: 8th Workshop on Vitamin D, 5-10 juillet 1991, Paris, France;31: affiche n^o 46.
47. Mason RS, Lissner D, Posen S, *et al.* Blood concentrations of dihydroxylated vitamin D metabolites after an oral dose. *BMJ* 1980;280:449-450.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

PrROCALTROL®
calcitriol

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de ROCALTROL pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ROCALTROL. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

ROCALTROL est indiqué dans le traitement des affections suivantes :

- Déficience en calcium (hypocalcémie) et maladie osseuse, chez des patients sous dialyse atteints d'insuffisance rénale chronique.
- Déficience en calcium (hypocalcémie) chez des patients atteints d'hypoparathyroïdie (glandes parathyroïdes peu actives).
- Rachitisme (une maladie osseuse).

Effets de ce médicament

ROCALTROL aide les patients atteints de maladie rénale ou osseuse (comme le rachitisme) qui n'arrivent pas à obtenir assez de vitamine D active pour répondre à leurs besoins. ROCALTROL fournit une forme de vitamine D permettant de répondre aux besoins de l'organisme.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

- Si vous êtes allergique à l'ingrédient médicamenteux, le calcitriol, à la vitamine D, à d'autres produits de vitamine D ou à d'autres formes de vitamine D, ou encore à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux (voir **Ingrédients non médicinaux importants**).
- Si vous avez une hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang).

Ingrédient médicamenteux

L'ingrédient actif de ROCALTROL est le calcitriol.

Ingrédients non médicinaux importants

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, triglycérides à chaînes moyennes (huile de noix de coco fractionnée), gélatine, glycérol à 85 %, produits hydrogénés de l'amidon partiellement hydrolysé, oxyde de fer rouge et jaune E 172, dioxyde de titane E 171.

Présentations

Capsules à 0,25 µg : capsules de gélatine molle, ovales, brun-orange à rouge-orange, opaques (première moitié) / blanc à gris-jaune ou gris-orange, opaques (deuxième moitié).

Capsules à 0,50 µg : capsules de gélatine molle, ovales, brun-orange à rouge-orange, opaques.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre ROCALTROL dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à la vitamine D ou à des produits contenant de la vitamine D, ou encore à tout ingrédient de ROCALTROL.
- Si vous avez des antécédents de maladie du rein.
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous avez des antécédents de maladie cardiaque.
- Si vous prenez des glucosides cardiotoniques (p. ex., les digitaliques).
- Si vous êtes enceinte ou comptez le devenir pendant le traitement.
- Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. ROCALTROL risque de passer dans le lait humain. Discutez-en avec votre médecin.
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments sans ordonnance, des produits contenant de la vitamine D ou d'autres formes de vitamine D, ou encore des vitamines ou des compléments alimentaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments susceptibles d'interagir avec ROCALTROL : digitaliques, chélateurs d'acides biliaires (y compris la cholestyramine et le sevelamer) et huile minérale, anticonvulsivants (p. ex., phénytoïne, phénobarbital), suppléments de calcium, corticostéroïdes, kétoconazole, médicaments contenant du magnésium (p. ex., certains antiacides), diurétiques thiazidiques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'efficacité du traitement par ROCALTROL se base sur l'hypothèse que chaque patient reçoit un apport quotidien suffisant en calcium.

Pour vous assurer que votre apport quotidien en calcium est suffisant, votre médecin vous prescrira un supplément de calcium ou vous donnera des directives alimentaires. Votre médecin peut mesurer votre taux sanguin de calcium et de phosphore.

Ne manquez pas de boire beaucoup de liquide pour conserver une bonne hydratation, ce qui est important pendant le traitement par ROCALTROL.

Posologie habituelle pour adultes

La posologie dépend de votre état médical et de la réponse au traitement. Votre médecin commencera par une dose faible, qu'il ajustera lentement pour trouver la posologie qui vous convient le mieux. Suivez bien les directives de votre médecin.

Dose oubliée

Prenez la dose oubliée dès que possible. Ne prenez pas la dose oubliée s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Aucun médicament supplémentaire ne doit être pris pour compenser une dose oubliée.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

L'effet secondaire le plus courant de ROCALTROL est l'hypercalcémie : des taux élevés de calcium dans le sang (pour les symptômes, voir le tableau des effets secondaires graves ci-dessous). D'autres effets secondaires courants sont les nausées, les vomissements, les crampes d'estomac, les démangeaisons et le manque de sommeil.

D'autres effets secondaires comprennent l'agitation, l'insomnie, l'insensibilité, la faiblesse, la constipation, la douleur dans le haut de l'abdomen, la rougeur de la peau ou les démangeaisons, la soif excessive, la fièvre et la douleur aux articulations. Si ces effets secondaires deviennent inconfortables ou persistants, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| | | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Très fréquent | Taux sanguins de calcium plus élevés que la normale. Symptômes possibles : <i>Symptômes précoces :</i> faiblesse, mal de tête, étourdissement, nausées, battements de cœur irréguliers, soif excessive, vomissements, bouche sèche, constipation, douleur musculaire, douleur osseuse, goût métallique, douleur abdominale ou mal à l'estomac. <i>Symptômes</i> | | √ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| | | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| | <i>tardifs :</i> urines fréquentes (y compris besoin d'uriner la nuit), soif excessive, infections urinaires, anorexie, perte de poids, conjonctivite, inflammation du pancréas, sensibilité à la lumière, nez qui coule, démangeaisons, sensation fiévreuse, baisse de la libido, excès de protéines dans l'urine, taux de cholestérol élevé, taux élevés dans les analyses du fonctionnement du foie, taux excessif de calcium dans les tissus, tension artérielle élevée, battements de cœur irréguliers et, rarement, perte de contact avec la réalité. | | | |
| Fréquent | Mal de tête Douleur abdominale Éruption cutanée Infection urinaire | | √ | |
| Peu fréquent | Perte d'appétit Vomissements | | √ | |
| Inconnu | Réactions allergiques – symptômes possibles : urticaire, difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres ou de la gorge. | | | √ |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Difficulté à comprendre Retard de croissance Urines excessives Dépôts de calcium sous la peau Perte de poids | | √ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par ROCALTROL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS


Ce document ainsi que la monographie complète, préparés à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse www.rochecanada.com ou en communiquant avec le promoteur, Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : Le 25 janvier 2016

© Copyright 1979-2016, Hoffmann-La Roche Limitée

ROCALTROL® est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée.

 Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez les capsules à une température de 15 à 25 °C dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Gardez les plaquettes alvéolées dans leur boîte d'emballage, hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance d'une des trois façons suivantes :

- En ligne, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345
- Remplir un formulaire de déclaration du programme Canada Vigilance et l'envoyer :
 - par télécopieur (sans frais), au 1-866-678-6789, ou
 - par courrier, au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

On peut trouver des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des réactions indésirables sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.