

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **CALCITRIOL INJECTABLE**

1 mcg/mL et 2 mcg/mL

Métabolite de la vitamine D₃

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :
16 novembre 2017

N° de contrôle de la présentation : 199558

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	10
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ÉTUDES CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	16
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	24

Pr Calcitriol injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
intraveineuse	solution / 1 mcg/mL et 2 mcg/mL	<i>Pour obtenir la liste complète, consulter la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Calcitriol injectable est indiqué pour :

- la prise en charge de l'hypocalcémie chez des patients soumis à une dialyse rénale chronique.

On a aussi montré que ce produit réduit significativement, lorsqu'il est trop élevé, le taux de parathormone (PTH) chez un grand nombre de ces sujets. La réduction du taux de PTH entraîne une amélioration de l'ostéodystrophie rénale.

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans) :

Les études cliniques portant sur le Calcitriol injectable ne comprenaient pas assez de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer si ces derniers répondent différemment au traitement que les sujets plus jeunes.

Pédiatrie (personnes < 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du Calcitriol injectable chez l'enfant n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Le Calcitriol injectable est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la vitamine D ou à ses analogues et dérivés.
- Le Calcitriol injectable est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypercalcémie ou d'intoxication confirmée à la vitamine D.
- Le Calcitriol injectable est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au calcitriol ou à l'un des ingrédients de sa composition ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des composants/excipients, consulter la rubrique

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le calcitriol injectable est un dérivé puissant du cholécalciférol ayant des effets très marqués sur l'absorption intestinale du calcium alimentaire et du phosphate inorganique. On doit donc cesser l'emploi de préparations de vitamine D et ses dérivés au cours du traitement par le calcitriol injectable, afin d'éviter des effets additifs et une hypercalcémie possibles.

On ne doit envisager un traitement par le calcitriol injectable que si l'on dispose des installations permettant la surveillance des paramètres biochimiques du sang et des urines. Une surdose de vitamine D, quelle qu'en soit la forme, est dangereuse. En cours de traitement par le calcitriol injectable, 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 (voir **SURDOSAGE**).

L'hypercalcémie chronique peut mener à la calcification généralisée des vaisseaux sanguins, à la néphrocalcinose et à la calcification de la cornée ou d'autres tissus mous. Il peut être utile de procéder à une évaluation radiologique des régions anatomiques à risque afin de dépister ces problèmes de manière précoce. **Au cours du traitement par le calcitriol, le produit de la multiplication du taux sérique du calcium total par celui du phosphate inorganique (Ca x P) ne doit pas dépasser 70 mg²/dL².**

L'emploi d'une solution de dialyse dont la teneur en calcium est égale ou supérieure à 7 mg % ainsi que la prise excessive de suppléments de calcium peuvent se traduire par de fréquents épisodes d'hypercalcémie.

Pour maîtriser les taux sériques de phosphore ainsi que l'absorption du phosphate alimentaire chez les patients dialysés, on utilisera un produit de liaison des phosphates exempt d'aluminium. On doit éviter d'employer des antiacides à base de magnésium au cours du traitement par le calcitriol, car ils peuvent favoriser la survenue d'une hypermagnésémie chez les sujets en dialyse rénale chronique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Sélection et surveillance des patients : Les patients souffrant d'ostéodystrophie rénale et d'hypocalcémie difficiles à traiter avec la vitamine D ordinaire sont susceptibles de répondre au traitement par le Calcitriol injectable. Étant donné la marge thérapeutique étroite du calcitriol, on doit déterminer avec soin la dose quotidienne optimale pour chaque patient en ajustant la posologie jusqu'à ce que l'on obtienne les résultats recherchés confirmés par les paramètres biochimiques et les manifestations cliniques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Un surdosage de calcitriol entraînera l'hypercalcémie et l'hypercalciurie; pour cette raison, il faut déterminer les taux sériques de calcium et de phosphore au moins deux fois par semaine en début de traitement, pendant la période d'ajustement de la posologie. Une chute du taux sérique de phosphatase alcaline peut être le signe avant-coureur d'une hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie, il faut cesser immédiatement d'administrer le médicament, jusqu'à ce que le taux sérique de calcium se normalise :

cela peut prendre quelques jours, voire même une semaine.

Il faut faire preuve d'une très grande prudence lorsqu'on administre le Calcitriol injectable à des patients recevant des digitaliques. En effet, l'hypercalcémie peut provoquer des arythmies chez ces patients (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir **TOXICOLOGIE**, **Mutagénicité et carcinogénicité**.

Populations particulières

Femmes enceintes

On a signalé que le calcitriol était tératogène après administration par voie orale à des lapines, à des doses de 4 et 15 fois supérieures à celle qui est recommandée chez l'humain. La totalité des 15 fœtus de trois portées ont présenté, à ces doses, des anomalies externes et squelettiques. Toutefois, aucun des 156 fœtus des 23 autres portées n'a montré d'anomalies notables par comparaison aux témoins.

Dans les études de tératogenèse menées chez le rat avec des doses allant jusqu'à 0,45 mcg/kg, on n'a pas observé de potentiel tératogène.

Aucune étude appropriée avec groupe témoin n'a été effectuée chez les femmes enceintes. Par conséquent, chez ces dernières, on ne doit utiliser le Calcitriol injectable que si les avantages prévus pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

On ignore si le calcitriol est excrété dans le lait maternel. Sachant que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et que le calcitriol risque d'entraîner des réactions secondaires graves chez le nourrisson, il faut évaluer l'utilité réelle du médicament pour la mère et décider d'abandonner soit l'allaitement, soit le traitement.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du Calcitriol injectable chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les études cliniques portant sur le calcitriol injectable ne comprenaient pas assez de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer si ces derniers répondent différemment au traitement que les sujets plus jeunes. Les résultats d'autres études cliniques n'ont pas permis de mettre en évidence des différences de réponse entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes. En général, il faut choisir avec soin la dose à administrer aux personnes âgées, en commençant habituellement par la plus faible dose de l'intervalle posologique, en raison de la fréquence plus élevée d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affection ou d'autres pharmacothérapies concomitantes chez ces patients.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Au cours du traitement d'entretien par le calcitriol, on doit déterminer périodiquement les taux sériques

de calcium, de phosphore inorganique, de magnésium et de phosphatase alcaline, de même que les taux de calcium et de phosphore dans les urines de 24 heures. Dans la première phase du traitement, il faut mesurer plus fréquemment les taux sériques de calcium et de phosphore (au moins deux fois par semaine). De plus, il est recommandable de procéder périodiquement à des examens ophtalmologiques et à des évaluations radiologiques des régions anatomiques à risque afin de pouvoir déceler tout début de calcification ectopique.

L'ostéopathie adynamique est possible si les taux de PTH sont abaissés en deçà des valeurs normales. Si aucune biopsie n'est réalisée pour d'autres raisons diagnostiques, les taux de PTH peuvent être utilisés pour indiquer le taux de renouvellement des cellules osseuses. Chez les patients traités par le calcitriol, si les taux de PTH chutent sous la plage des valeurs cibles recommandées (de 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale), il faut réduire la dose de calcitriol ou interrompre le traitement. L'arrêt du traitement par le calcitriol peut entraîner un effet de rebond; par conséquent, il est recommandé de réduire la dose graduellement jusqu'à une dose d'entretien.

Renseignements à communiquer aux patients

On devrait informer le patient et ses proches parents de la nécessité de se conformer aux instructions posologiques, de se limiter strictement à l'apport calcique recommandé, dans les aliments et les sources complémentaires, et de ne prendre aucun médicament sans ordonnance, à moins d'avoir obtenu au préalable l'autorisation du médecin traitant. On doit également renseigner le patient sur les symptômes de l'hypercalcémie et lui conseiller de consulter un médecin dès l'apparition de ces symptômes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets secondaires du médicament

Au cours du traitement par le calcitriol injectable, on a signalé les effets secondaires suivants.

L'effet secondaire le plus souvent signalé a été l'hypercalcémie (environ 35 % des cas après la 4^e semaine de traitement).

Les effets secondaires moins souvent signalés ont été les suivants : céphalées, nausées, vomissements, constipation, crampes abdominales, prurit, conjonctivite, agitation, douleurs des extrémités, appréhension, polyurie, insomnie, hausse des taux d'aspartate aminotransférase (AST ou SGOT), d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT) et de phosphatase alcaline, hypercalciurie, hypermagnésémie, hyperphosphatémie, augmentation des taux de lymphocytes, de neutrophiles et d'hémoglobine et enfin, hausse de l'hématocrite.

Les effets indésirables du Calcitriol injectable sont en général semblables à ceux que provoque un apport excessif de vitamine D. Les signes et symptômes précoces et tardifs associés à une intoxication par la vitamine D et à l'hypercalcémie sont :

- a. **Symptômes précoces** : asthénie, céphalées, somnolence, nausées, arythmies cardiaques, soif excessive, vomissements, sécheresse de la bouche, constipation, myalgie, douleurs osseuses, dysgueusie, perte d'appétit, douleurs abdominales et dyspepsie.
- b. **Symptômes tardifs** : polyurie, polydipsie, perte d'appétit, diminution du poids, nycturie, dépôt sur la conjonctive, pancréatite, photophobie, rhinorrhée, prurit, hyperthermie, diminution de la libido, augmentation du taux d'urée sanguin, albuminurie, hypercholestérolémie, hausse des taux d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase, calcinose, hypertension, arythmies, faiblesse musculaire, paresthésie, déshydratation, apathie, infections des voies urinaires et, rarement, psychose manifeste.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le Calcitriol injectable a été étudié chez 20 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et soumis à une hémodialyse d'entretien (voir **ÉTUDES CLINIQUES**, Étude CP5691). Cette étude ouverte ne comprenait aucun groupe de comparaison; chaque patient était son propre témoin. Les patients ont reçu le Calcitriol injectable trois fois par semaine, après la dialyse, sur une période de traitement de quatre à huit semaines. Les doses étaient ajustées pour chaque patient, en fonction du taux sérique de calcium total.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

L'hypercalcémie est l'effet secondaire le plus souvent signalé (approximativement 35 % des cas après la 4^e semaine de traitement).

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité ont fréquemment été signalées dans le cadre des études cliniques menées après la commercialisation, à une fréquence de 2,3 %. On a également signalé de rares cas d'anaphylaxie après la commercialisation. On a observé à l'occasion une douleur légère et une rougeur au point d'injection. Les effets secondaires survenus chez les patients (n = 485) qui avaient été répartis au hasard pour recevoir le calcitriol injectable dans le cadre de sept études cliniques menées après la commercialisation sont résumés ci-dessous (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Résumé des effets secondaires survenus chez les patients recevant du calcitriol dans les études cliniques sur le Calcitriol injectable menées après la commercialisation

Système organique	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Fréquence inconnue
Infections et infestations		Infection des voies urinaires		
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité*		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit Déshydratation		Polydipsie Hypercholestérolémie
Troubles psychiatriques				Diminution de la libido Apathie Psychose
Troubles du système nerveux	Céphalées	Somnolence Paresthésie	Dysgueusie	
Troubles oculaires				Dépôt sur la conjonctive Photophobie
Troubles cardiaques				Arythmies
Troubles vasculaires		Hypertension		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			Rhinorrhée	
Troubles gastro-intestinaux		Nausées Vomissements Constipation Douleurs abdominales Dyspepsie	Pancréatite Sécheresse de la bouche	
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit		
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie	Douleurs osseuses Faiblesse musculaire	
Troubles rénaux et urinaires				Polyurie Nycturie Albuminurie
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Douleur	Douleur au point d'injection Asthénie	Réaction au point d'injection Calcinose	Hyperthermie
Épreuves			Perte de poids Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	Augmentation du taux d'urée sanguin Hausse du taux d'alanine aminotransférase

*Aucun cas d'anaphylaxie n'a été observé au cours des études cliniques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le **Tableau 2** donne un aperçu des interactions médicamenteuses potentielles en raison de l'importance et de la gravité de l'interaction anticipée.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Anticonvulsivants (par ex., diphénylhydantoïne et barbituriques)	T	↑ de l'élimination du calcitriol et ↓ de son effet	Il peut être nécessaire d'augmenter légèrement la dose de calcitriol chez les patients recevant un anticonvulsivant.
Corticostéroïdes	T	Peuvent annuler les effets des analogues de la vitamine D	La prise concomitante de corticostéroïdes peut aggraver l'ostéopathie et la déminéralisation osseuse.
Digitaliques	T	Augmentation possible des effets toxiques des digitaliques	Chez les patients recevant des digitaliques, l'hypercalcémie peut provoquer des arythmies.
Préparations à base de magnésium (par ex. antiacides)	T	↑ de l'absorption intestinale du magnésium	On ne doit pas employer simultanément un antiacide à base de magnésium et le calcitriol, car une hypermagnésémie peut en résulter.
Diurétiques thiazidiques	T	↑ du risque d'hypercalcémie	Les diurétiques thiazidiques agissent sur les tubes contournés distaux et inhibent la réabsorption du sodium et du potassium, ce qui a pour effet de stimuler la réabsorption du calcium et ainsi d'accroître les taux sériques de calcium.

Légende : T = théorique

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Le Calcitriol injectable doit être administré par voie intraveineuse seulement.**
- **Pour chaque patient, il faut déterminer avec soin la dose optimale de Calcitriol injectable.**

- Le traitement par le Calcitriol injectable est efficace, à condition que l'apport quotidien en calcium de chaque patient soit suffisant. L'apport quotidien en calcium recommandé chez l'adulte est de l'ordre de 1 g.
- Pour s'assurer que chaque patient ait un apport quotidien en calcium suffisant, le médecin peut soit lui prescrire un supplément de calcium, soit lui indiquer les mesures diététiques à prendre. Toutefois, comme le calcitriol améliore l'absorption gastro-intestinale du calcium, il n'est pas toujours nécessaire d'augmenter beaucoup l'apport en calcium, et l'on peut même ne donner aucun supplément.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée du Calcitriol injectable est de 0,5 mcg (0,01 mcg/kg) trois fois par semaine, c'est-à-dire tous les deux jours. Si l'on n'obtient pas de réponse satisfaisante autant en ce qui concerne les paramètres biochimiques que les manifestations cliniques, on peut augmenter la dose par paliers de 0,25 à 0,5 mcg, à intervalles de deux à quatre semaines. Pendant cette période d'ajustement de la posologie, il faut mesurer les taux sériques de calcium et de phosphore au moins deux fois par semaine. Si l'on note une hypercalcémie ou un produit Ca x P supérieur à 70, il faut interrompre immédiatement le traitement jusqu'à la normalisation de la valeur de ces paramètres. On peut ensuite reprendre le traitement par le Calcitriol injectable avec une dose plus faible. Il se peut que la dose doive être réduite en raison de la diminution des taux de PTH entraînée par le calcitriol. Par conséquent, l'ajustement de la dose doit se faire en fonction des taux de PTH et des taux sériques de calcium et de phosphore de chaque patient.

La plupart des patients sous hémodialyse répondent à l'administration de doses variant entre 0,5 et 3 mcg (0,01 et 0,05 mcg/kg) trois fois par semaine.

Administration

On peut administrer le Calcitriol injectable par bolus intraveineux dans le cathéter, à la fin d'une hémodialyse.

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

L'administration de Calcitriol injectable à des doses supérieures aux besoins quotidiens peut causer de l'hypercalcémie, de l'hypercalciurie et de l'hyperphosphatémie. De la même façon, un apport élevé en calcium et en phosphate associé à l'administration de doses thérapeutiques de Calcitriol injectable peut provoquer des perturbations similaires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS SECONDAIRES**). Chez les patients dialysés, une teneur élevée en calcium dans la solution de dialyse peut contribuer à l'hypercalcémie.

Traitement de l'hypercalcémie chez les patients hémodialysés

Le traitement général de l'hypercalcémie (taux dépassant la limite supérieure de la normale de plus de 1 mg/dL ou 0,25 mmol/L) consiste en l'interruption immédiate de l'administration du Calcitriol injectable, l'établissement d'un régime hypocalcique et le retrait des suppléments de calcium. On peut envisager de réduire la teneur en calcium de la solution de dialyse. On doit déterminer chaque jour le taux sérique de calcium jusqu'à normalisation. L'hypercalcémie rétrocede fréquemment en deux à sept jours. Lorsque la calcémie s'est normalisée, on peut reprendre le traitement par le Calcitriol injectable à une dose inférieure de 0,5 mcg à la dose précédente. Il faut continuer de surveiller attentivement le taux sérique de calcium (au moins deux fois par semaine) pendant cette période d'ajustement de la posologie et pendant tout ajustement subséquent.

On peut corriger une hypercalcémie persistante ou marquée en pratiquant une dialyse avec une solution exempte de calcium.

Traitement d'un surdosage accidentel

Le traitement d'un surdosage aigu accidentel avec le Calcitriol injectable consistera en l'application de mesures de soutien générales. On procédera également à des dosages en série des électrolytes sériques (en particulier l'ion calcium), à la mesure du taux d'excrétion urinaire de calcium et, enfin, à l'évaluation des anomalies électrocardiographiques dues à l'hypercalcémie. Ces tests sont d'une importance décisive chez les patients recevant des digitaliques. La suppression des suppléments de calcium et la réduction de l'apport alimentaire en calcium sont aussi indiquées en cas de surdosage accidentel. En raison de la durée d'action pharmacologique relativement brève du calcitriol, il est probablement inutile de prendre d'autres mesures. Cependant, en présence d'une hypercalcémie persistante et marquée, on peut envisager l'emploi de diverses autres modalités thérapeutiques, selon l'état du patient, dont les suivantes : administration de phosphates, de corticostéroïdes, de diphosphonates, de mithramycine, de calcitonine, de glucocorticoïdes ou de nitrate de gallium et chasse hydrique (diurèse forcée à l'aide d'une solution saline). On peut recourir également à la dialyse péritonéale avec une solution exempte de calcium.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

D'après certaines observations, le calcitriol (1,25-[OH]₂D₃) est la forme biologiquement active de la vitamine D, responsable en partie de maintenir l'équilibre phosphocalcique.

Le calcitriol stimule le transport intestinal du calcium. Le transport actif du calcium se produit principalement dans le duodénum; bien que l'on n'en connaisse pas le mécanisme exact, la plupart des constatations indiquent que le calcitriol favorise le mouvement du calcium à travers la bordure en brosse des cellules intestinales. De plus, une protéine spécifique fixatrice du calcium, qui est stimulée par le calcitriol, interviendrait en augmentant l'influx du calcium dans la cellule. Le calcitriol pourrait également agir sur le noyau en dirigeant la synthèse de l'ARN messager qui, à son tour, stimulerait la synthèse de protéines jouant vraisemblablement un rôle dans le transport du calcium.

Le calcitriol agit aussi sur les os, où il mobilise le calcium qui passe dans la circulation. On ne sait pas encore si le calcitriol peut stimuler directement la minéralisation osseuse ou s'il peut amorcer le

processus en élevant les taux de calcium et de phosphate dans le liquide interstitiel où baignent les cellules osseuses. On a isolé des récepteurs cytosoliques du calcitriol dans les cellules osseuses.

Chez les rats atteints d'urémie aiguë, on a montré que le calcitriol stimulait l'absorption intestinale du calcium. Dans les os, le calcitriol, conjointement avec la parathormone, active la résorption du calcium; dans les reins, il accroît la réabsorption tubulaire du calcium.

Le calcitriol stimule la résorption du tissu osseux et mobilise ainsi le calcium en vue de son utilisation par d'autres organes, en l'absence d'un apport alimentaire en calcium. Il exerce en cela un effet analogue à celui de la vitamine D en vue du maintien du taux plasmatique de calcium et de phosphore. En outre, le calcitriol peut interagir directement avec les ostéoblastes.

Le mécanisme par lequel le calcitriol agit sur les reins et les glandes parathyroïdes demeure obscur. Les données semblent indiquer que le calcitriol accroît la réabsorption tubulaire du calcium. D'après des études récentes menées chez des animaux dépourvus de parathyroïdes, le calcitriol exerce une action directe sur le tube contourné proximal, régulant ainsi la sécrétion de PTH par les parathyroïdes. Les données dont on dispose permettent de croire que le calcitriol influe sur la sécrétion de PTH par son effet direct sur les glandes parathyroïdes et intervient dans la régulation de la synthèse et(ou) de la sécrétion de PTH.

Pharmacodynamie

Le calcitriol est la forme active de la vitamine D₃ (cholécalférol). Chez l'homme, la synthèse de la vitamine D naturelle ou endogène dépend principalement de la lumière ultraviolette qui convertit le 7-déhydrocholestérol en vitamine D₃ dans l'épiderme. La vitamine D₃ ainsi synthétisée doit être activée par le foie et le rein avant de pouvoir agir sur les tissus cibles. Cette première transformation est catalysée par une enzyme, la vitamine D₃-25-hydroxylase, présente dans le foie, et le produit de cette réaction est la 25-hydroxyvitamine D₃ (calcifédiol).

La 25-hydroxyvitamine D₃ subit ensuite une hydroxylation dans les mitochondries du tissu rénal, réaction activée par la 25-hydroxyvitamine D₃-1-alpha-hydroxylase rénale et produisant la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol), forme active de la vitamine D₃.

Les organes cibles connus du calcitriol sont l'intestin et les os, mais certaines observations laissent entendre qu'il agirait également sur les reins et les glandes parathyroïdes. Le calcitriol est la forme de la vitamine D₃ la plus active que l'on connaisse pour stimuler le transport intestinal du calcium.

Pharmacocinétique

Absorption

Ne s'applique pas, car le calcitriol est administré par injection.

Distribution

Injecté en bolus, le calcitriol devient rapidement utilisable. On sait que le sang transporte des métabolites de la vitamine D liés à des alpha₂-globulines spécifiques. L'activité pharmacologique d'une dose de calcitriol dure de 3 à 5 jours environ.

Métabolisme

Jusqu'à ce jour, on a observé que le calcitriol subit deux transformations métaboliques différentes, soit en 1,24,25-(OH)₃D₃, soit en acide calcitroïque.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Craint la lumière, le gel et la chaleur excessive.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Comme dans le cas de tous les autres médicaments parentéraux, les mélanges de solutions pour perfusion doivent être inspectés afin de s'assurer qu'ils sont clairs, exempts de matières particulaires et de précipités, qu'il n'y a pas de changement de couleur ou que le contenant ne présente pas de fuite, avant de procéder à l'administration, lorsque la solution ou le contenant le permet. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une coloration anormale, ou en cas de fuite.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le calcitriol est présenté en solution aqueuse claire, isotonique et stérile pour l'injection par voie intraveineuse.

Une ampoule de 1 mL de Calcitriol injectable contient :

Calcitriol	1 ou 2 mcg
Acide édétique disodique (stabilisant)	1,1 mg
Polysorbate 20	4 mg
Chlorure de sodium (tonicité)	1,5 mg
Ascorbate de sodium (stabilisant)	10 mg

Phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, comme tampons, et eau pour injection *q.s.* La solution a un pH d'environ 7 et **ne renferme aucun agent de conservation.**

Le Calcitriol injectable est présenté en ampoules ambre de 1 mL contenant 1 mcg ou 2 mcg de calcitriol.

C730101 Ampoules ambres de 1 mL, contenant 1 mcg/mL, en boîtes de 10.

C730201 Ampoules ambres de 1 mL, contenant 2 mcg/mL, en boîtes de 10.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

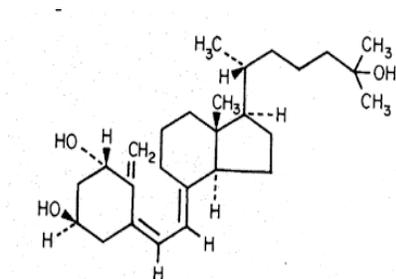
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Calcitriol

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₇H₄₄O₃

Masse moléculaire : 416,64 g/mol

Description : Le calcitriol est une poudre cristalline blanche, qui est légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'éthylacétate, et relativement insoluble dans l'eau. Son point de fusion est compris entre 111 et 115 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation des études

Tableau 3 : Résumé des données démographiques lors des études cliniques sur la prise en charge de l'hypocalcémie chez des patients soumis à une dialyse rénale chronique

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (%H/F) Race (% N/B)
CP5691	Étude ouverte, à doses multiples et comportant trois périodes	Dose initiale : 0,25 à 1 mcg 3 fois par semaine après la dialyse Augmentation de la dose : chaque semaine, par paliers de 0,25 à 0,5 mcg Dose maximale : 1,75 à 4 mcg 3 fois par semaine après la dialyse Aucun groupe de comparaison; chaque patient est son propre témoin. Administration par voie intraveineuse Période 1 : avant le traitement (3 semaines) ¹ Période 2 : traitement (4 à 8 semaines) ² Période 3 : après le traitement (3 semaines) ¹	20	48,3 ans (21 - 67)	Sexe : 55/45 Race : 75/25

1 Aucun traitement par la vitamine D.

2 Le Calcitriol injectable administré 3 fois par semaine, après l'hémodialyse; ajustement posologique sur une période de 2 à 6 semaines suivi de 2 semaines de traitement à la dose optimale.

Définitions H/F = hommes / femmes; N/B = Noirs / Blancs

Résultats des études

L'étude n° CP5691 a porté sur l'innocuité et l'efficacité du calcitriol injectable dans la prise en charge de l'hypocalcémie chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique et soumis à une hémodialyse d'entretien. Vingt patients ont reçu le calcitriol; les doses étaient ajustées pour chaque patient en fonction du taux sérique de calcium total.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le taux sérique de calcium total. On a aussi mesuré les taux sériques de calcium ionisé, de phosphore, de magnésium et de phosphatase alcaline afin de déterminer l'effet du calcitriol, le cas échéant, sur ces paramètres. On a observé une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux sérique de calcium total (Ca_T) de l'ordre de $1,7 \pm 0,2$ mcg/dL pendant les deux dernières semaines de traitement, comparativement à la

dernière semaine de la période précédant le traitement, où le Ca_T avait diminué de $1,2 \pm 0,2$ mcg/dL ($p < 0,001$). On a également noté une diminution de 50 % des taux sériques moyens du fragment C-terminal de la PTH pendant la période 2, comparativement à la période précédant le traitement; ces valeurs sont revenues à celles observées pendant la période précédant le traitement vers la fin de la période 3.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dans des études menées chez l'humain, on a observé que le calcitriol est absorbé rapidement dans l'intestin. On sait que le sang transporte des métabolites de la vitamine D liés à des α_2 -globulines spécifiques.

Les urémiques peuvent présenter une résistance à la vitamine D à cause de l'incapacité des reins de convertir les précurseurs de cette substance en son métabolite actif, le calcitriol.

Des rapports récents indiquent que les analogues de la vitamine D peuvent causer une détérioration de la fonction rénale chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale chronique non soumis à la dialyse.

On a constaté que le calcitriol, administré par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, représentait un moyen simple et efficace de supprimer l'hyperparathyroïdie secondaire chez les sujets en hémodialyse ou en dialyse péritonéale ambulatoire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a étudié la toxicité aiguë du calcitriol administré par différentes voies chez la souris et le rat. Les doses létales figurent au **Tableau 4**.

Tableau 4 : Toxicité aiguë du Calcitriol injectable chez la souris et le rat Doses létales médianes

Espèce	Voie	DL ₅₀ (mcg/kg)
Souris	intrapéritonéale	1900
	orale	1350
	sous-cutanée	145
Rat	sous-cutanée	66

Définitions : DL₅₀ = dose létale ayant tué 50 % des animaux

Parmi les principaux signes d'intoxication, on notera une diminution de la sécrétion lacrymale, l'ataxie, une diminution de la température corporelle et la somnolence.

Toxicité subaiguë

Rat :

On a administré à des rats nouveau-nés du calcitriol *per os* une fois par jour pendant 14 à 16 jours, à raison de 0, de 0,06, de 0,19 et de 0,64 mcg/kg/jour, chaque dose étant administrée à 15 rats mâles et à 15 rats femelles. Au cours du traitement d'une durée de 2 semaines, 26 animaux sont morts dont 5 témoins, 4 rats ayant reçu la dose faible, 2, la dose moyenne et 15, la dose élevée. Dans certains cas, la mort avait été provoquée par une erreur de dosage, mais, pour ce qui est du groupe traité avec la dose la plus élevée, plus de la moitié des animaux sont morts sous l'effet du médicament lui-même. Six autres des petits ayant reçu la dose élevée ont succombé au cours de la période de « rétablissement » de 7 semaines. La mortalité attribuable au médicament résultait des calcifications métastatiques seules ou associées au stress du sevrage.

Un grand nombre des ratons qui avaient reçu la dose la plus forte étaient beaucoup plus petits que ceux des autres groupes; de plus, ils présentaient des plaques sous-cutanées blanches sur la tête et la mâchoire inférieure, leurs pattes étaient tournées vers l'extérieur et leur calcémie était supérieure à celle des témoins. On a noté des modifications macroscopiques et histologiques indicatives de calcifications métastatiques localisées dans un certain nombre d'organes, dont les reins et le cœur. La néphrocalcinose constituait la lésion histopathologique la plus fréquente.

On n'a observé aucun signe d'intoxication notable dans le groupe ayant reçu la dose la plus faible au cours de l'examen effectué peu après l'administration de la dernière dose, mais 3 des 8 animaux de ce groupe examinés au bout de la période de « rétablissement » de 7 semaines ont montré une calcification minimale du tissu rénal. Ces effets sont considérés comme entièrement attribuables à l'apparition d'une hypercalcémie chez des animaux qui étaient normocalcémiques.

On a traité des rats nouveau-nés en leur administrant du calcitriol par voie intramusculaire une fois par jour pendant 14 à 16 jours, à raison de 0, de 0,13, de 0,38 et de 1,28 mcg/kg/jour, chaque dose étant donnée à 15 rats mâles et à 15 rats femelles. On a sacrifié la majorité des animaux après l'administration de la dernière dose, mais on en a gardé quelques-uns pour la période de « rétablissement » de 7 semaines.

Un raton témoin, un raton ayant reçu la dose moyenne et deux, la dose élevée, sont morts pendant la période de traitement de deux semaines; six autres ratons auxquels on avait administré la dose moyenne et sept, la dose élevée, sont morts au cours de la période de « rétablissement ». Dans les cas où la mort avait été causée par le médicament, elle résultait de calcifications métastatiques ou d'une nécrose des tubules rénaux. Certains des animaux ayant reçu la dose la plus forte, soit 1,28 mcg/kg/jour, présentaient des plaques blanches sous-cutanées sur la tête, et leurs pattes étaient tournées vers l'extérieur. Le poids moyen des mâles de tous les groupes était significativement inférieur à celui des témoins, tandis que la calcémie était élevée chez tous les animaux qui avaient reçu du calcitriol.

Les modifications anatomopathologiques macroscopiques consistaient, entre autres, en taches blanches en stries à la surface du foie, du cœur et du diaphragme. Les calcifications métastatiques étaient la principale lésion histologique liée au traitement que l'on a observée dans tous les groupes. On a également noté d'une façon constante une néphrocalcinose, une minéralisation du tissu gastrique et un dépôt de calcium dans le cœur, l'aorte et l'appareil respiratoire. Les calcifications

étaient en général moins importantes dans les tissus des animaux en voie de rétablissement.

On a injecté à d'autres rats du calcitriol par voie intramusculaire, à raison de 0, de 0,03, de 0,13 et de 0,64 mcg/kg/jour pendant 14 jours, chaque dose étant administrée à 10 rats mâles et à 10 rats femelles. La dose de 0,64 mcg/kg/jour a provoqué la mort de 6 rats au cours de l'étude. On a observé des signes d'intoxication aux doses de 0,13 et de 0,64 mcg/kg/jour, incluant la difficulté à respirer, une réduction de l'activité motrice, des opacités cornéennes, une diminution de la défécation et une hypercalcémie.

On a noté, à la dose de 0,64 mcg/kg/jour, une élévation du taux d'azote uréique du sang et une baisse du taux sérique des protéines totales et du potassium ainsi qu'une réduction du poids et de la consommation de nourriture. On a constaté des lésions microscopiques, dont une calcification des fibres myocardiques, l'artériosclérose des artères coronaires et de l'aorte, une néphrolithiase, une calcification des tissus gastrique et colique et l'hypoplasie du thymus. Les seules modifications histopathologiques observées aux doses de 0,03 et de 0,13 mcg/kg/jour consistaient en une intensification de la phagocytose par les grosses cellules corticales du thymus. On considère que l'hypoplasie thymique était attribuable à un degré élevé de stress résultant d'un affaiblissement et peut-être de perturbations électrolytiques graves. Les opacités cornéennes notées n'étaient pas, selon les auteurs, liées au médicament. La dose maximale tolérée dans cette étude était celle de 0,03 mcg/kg/jour.

On a administré à des rats immatures du calcitriol une fois par jour pendant au moins six semaines, à compter du 15^e jour après la naissance, à raison de 0, de 0,02, de 0,06 et de 0,2 mcg/kg/jour, chaque dose étant donnée à 10 rats de chaque sexe. On n'a noté aucun signe d'intoxication imputable au calcitriol. On a déterminé que la dose « sans effet » était, chez ces animaux, de 0,20 mcg/kg/jour.

Chien :

On a injecté par voie intramusculaire à des chiens du calcitriol à des doses de 0, de 0,02, de 0,06 et de 0,21 mcg/kg/jour pendant 14 jours, chaque dose étant administrée à trois animaux de chaque sexe. Aucun des chiens n'est mort pendant l'étude. Les doses de 0,06 et de 0,21 mcg/kg/jour ont provoqué les effets suivants : maigreur, déshydratation, diminution de l'activité, écoulement oculaire, perte de poids et réduction de la consommation de nourriture. Aux deux doses les plus élevées (0,06 et 0,21 mcg/kg/jour), on a noté une hausse significative de la calcémie, mais aucune des doses administrées n'a provoqué de calcifications observables. On considère donc que la dose maximale tolérée est de 0,02 mcg/kg/jour dans cette étude.

Mutagénicité et carcinogénicité

D'après le test d'Ames, le calcitriol ne s'est pas révélé mutagène : des concentrations pouvant s'élever à 1 000 mcg n'ont pas provoqué de mutations au sein de la souche de *Salmonella* utilisée.

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été effectuée en vue d'évaluer le potentiel carcinogène du calcitriol.

Reproduction et tératologie

Fécondité et capacité de reproduction générale :

On a administré du calcitriol par voie orale à des rats mâles pendant 60 jours avant l'accouplement et à des rats femelles (24 par dose) à compter du 14^e jour avant l'accouplement jusqu'à leur sacrifice fixé soit au 13^e jour de la gestation, soit au 21^e jour de la lactation. Les doses utilisées étaient les suivantes : 0, 0,002, 0,08 et 0,3 mcg/kg/jour. On n'a noté aucun effet défavorable sur la fécondité ou le développement des nouveau-nés. Tous les animaux de la génération F₀ ont survécu. On a conclu que, dans les conditions de cette étude et à des doses allant jusqu'à 0,3 mcg/kg/jour, le calcitriol n'a exercé d'effets défavorables ni sur les paramètres de la reproduction, ni sur la progéniture elle-même.

Tératologie :

On a administré à des rates gravides du calcitriol par voie orale du 7^e au 15^e jour de la gestation, à des doses de 0 (groupe témoin), de 0,02, de 0,08 et de 0,3 mcg/kg/jour, chaque dose étant donnée à 20 animaux. On a compté le nombre de fœtus ainsi que de sites d'implantation et de résorption; les fœtus ont été pesés et examinés à la recherche d'anomalies externes. On a cherché à déceler des anomalies viscérales chez un tiers des fœtus de chaque portée, tandis que l'on a soumis les deux autres tiers à une évaluation du squelette.

On a observé un ralentissement significatif du gain pondéral chez les femelles ayant reçu la dose de 0,3 mcg/kg/jour. Aucune des doses utilisées dans l'étude n'a provoqué d'effets nocifs marqués sur le développement embryonnaire ou fœtal. Le calcitriol ne s'est donc pas révélé tératogène chez le rat.

Le calcitriol a été administré par voie orale à des lapines gravides du 7^e au 18^e jour de la gestation, à raison de 0, de 0,02, de 0,08 et de 0,3 mcg/kg/jour chez 31, 16, 15 et 16 animaux respectivement. On a relevé le nombre de petits vivants ou morts, de sites de résorption et d'implantation ainsi que de corps jaunes. On a examiné les fœtus afin de déceler des anomalies externes possibles, puis on les a disséqués pour vérifier s'ils présentaient des anomalies viscérales et préparés pour une évaluation du squelette.

Les femelles qui avaient reçu la dose la plus forte présentaient une perte de poids notable; trois d'entre elles sont mortes (dont deux par suite d'une hypervitaminose D évidente). De plus, le nombre moyen de petits de chaque portée était réduit, et la fréquence des résorptions, accrue. Bien que non significatives sur le plan statistique, ces modifications avaient, aux yeux des auteurs, une incidence biologique. Le pourcentage de petits viables et survivants après 24 heures d'incubation était nettement plus faible. Enfin, toujours dans le groupe ayant reçu la plus forte dose, on a noté une légère diminution du poids moyen des fœtus. Bien que la fréquence globale des anomalies externes, viscérales et squelettiques ait été comparable entre tous les groupes, une portée entière dans chacun des groupes soumis aux doses de 0,08 et de 0,3 mcg/kg présentait des malformations externes multiples. Parmi ces malformations figuraient l'ouverture permanente des paupières, la microphthalmie, la fissure palatine, la taille réduite des os longs, les pattes noueuses, les pieds creux, le raccourcissement des côtes et les anomalies des sternèbres chez neuf fœtus du groupe ayant reçu la dose moyenne et l'ouverture permanente des paupières, la taille réduite des os longs et le raccourcissement des côtes chez six fœtus du groupe ayant reçu la dose élevée. Les auteurs

ont conclu que, même si le petit nombre des portées atteintes ainsi que l'absence de relation dose-effet claire et de signification statistique empêchaient de relier avec certitude les anomalies observées à l'administration de calcitriol, on ne pouvait néanmoins en exclure la possibilité.

Études périnatales et postnatales :

On a donné à des rates gravides du calcitriol par voie orale du 15^e au 21^e jour de la lactation. On a formé quatre groupes de 20 animaux en fonction de la dose administrée, soit 0, 0,02, 0,08 et 0,3 mcg/kg/jour. Une hypercalcémie et une hypophosphatémie ont été notées chez les femelles soumises aux doses de 0,08 et de 0,3 mcg/kg/jour. Le taux de calcium dans le sérum prélevé chez les petits au 21^e jour après leur naissance était trop élevé dans les groupes ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée. À part ces constatations, on n'a observé aucun effet défavorable sur la reproduction ou la croissance et la survie des petits, quelle que soit la dose utilisée.

Études spéciales

Épreuve d'irritation veineuse

On a injecté à des lapins du calcitriol dans la veine de l'oreille, à raison de 5 mcg/kg, soit une dose dix fois supérieure à la posologie maximale proposée. Même à cette dose, le calcitriol n'était pas irritant pour les veines.

RÉFÉRENCES

1. Andress DL, Norric KC, Coburn JW, Slatopolsky EA, and Sherrard DJ. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1989;321:274-279.
2. Attie MF. Treatment of hypercalcemia. *Endocrinol Metabol Clin N America*, 1989; 18(3):807-828.
3. Avioli LV, and Hadda JG. Vitamin D current concepts. *Metabolism* 1973;22:507.
4. Brickman AS, Hartenbower DL, Norman AW, and Coburn JW. Actions of 1 α hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on mineral metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1064-1069.
5. Brickman AS, et al. Biological action of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in the rachitic dog. *Endocrinology* 1973;92:728-734.
6. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P, Moriero E, De Grandi R, Augeri C, Claudiani F, and Di Maio G. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney, Intern.* 1994;46:1124-1132.
7. Christiansen C, Rodbro P, Naestoft J, and Christensen MS. A possible direct effect of 24,25-dihydroxycholecalciferol on the parathyroid gland in patients with chronic renal failure. *Clin Endocrinol (OXF)* 1981;15:237-242.
8. Coburn JW, Hartenbower DL, and Brickman AS. Advances in vitamin D metabolism as they pertain to chronic renal disease. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1283-1299.
9. Coburn JW, Hartenbower DL, and Norman AW. Metabolism and action of the hormone vitamin D. Its relation to diseases of calcium homeostasis. *West J Med* 1974; 121:22-44.
10. Davies M, Hill LF, Taylor CM, and Stanbury SW. 1,25-dihydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism. *Lancet* 1977;55-59.
11. Delmez JA, Dougan CS, Gearing BK, Rothstein M, Windus DW, Rapp N, and Slatopolsky E. The effects of intraperitoneal calcitriol on calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1987;31:795-799.
12. Eisman JA, Hamstra AJ, Kream BE, and DeLuca HF. 1,25-dihydroxy-vitamin D in biological fluids: a simplified and sensitive assay. *Science* 1976;193:1021-1023.
13. Fisher JA, and Biswanger U. 1,25-dihydroxycholecalciferol in dialysed patients with clinically asymptomatic renal osteodystrophy: a controlled study. *Cont Nephrol* 1980;18:82-91.

14. Haussler MR, and Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1969;62:155-162.
15. Healy MD, Malluche HH, Goldstein SA, Riner FR, and Massry SG. Effects of long term therapy with calcitriol in patients with moderate renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140:1030-1033.
16. Massry SG. Current status of the use of 1,25-dihydroxyvitamin in the management of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1980;18:409-418.
17. Mawer BE, Backhouse J, Davies M, and Hill LF. Metabolic fate of administered 1,25-dihydroxycholecalciferol in controls and in patients with hypoparathyroidism. *Lancet* 1976; 1203-1206.
18. McLain RM, Langhoff L, and Hoar RM. Reproductive studies with 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) in rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;52:89-98.
19. Midgett RJ, Spielvogel AM, Coburn JW, and Norman AW. 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;36:1153-1161.
20. Ponchon G, and DeLuca HF. The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J Clin Invest* 1969;48:1273-1279.
21. Ponchon G, Kennan AL, and DeLuca HF. "Activation" of vitamin D by the liver. *J Clin Invest* 1969;48:2032-2037.
22. Prior JC, Cameron EC, Ballon HS, Lirenman DS, Moriarity MV, and Price JDS. Experience with 1,25-dihydroxycholecalciferol therapy in undergoing hemodialysis patients with progressive vitamin D₂ treated osteodystrophy. *Am J Med* 1979;67:583-589.
23. Silverberg DS, Bettcher KB, Dossetor JB, Overton TR, Holick MF, and DeLuca HF. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol in renal osteodystrophy. *Can Med Assoc J* 1975; 112:190-195.
24. Sinha TK, DeLuca HF, and Bell HN. Evidence for a defect in the formation of 1,25-dihydroxyvitamin D in pseudohypoparathyroidism. *Metabolism* 1977;26:731-738.
25. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, and Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;74:2136-2143.
26. Smith JE, and Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J Clin Invest* 1971;50:2159-2167.

27. Teiltebaum SL, Bergfield MA, Freitag J, Hruska, KA, and Slatopolsky E. Do parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D modulate bone formation in uremia? *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51(2):247-251.
28. Tougaard L, Sorensen E, Brochner-Mortensen J, Christensen MB, Rodbro P, and Sorensen AWS. Controlled trial of 1-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet* 1976; 1: 1044-1047.
29. Trachtman H, and Gauthier B. Parenteral calcitriol for treatment of severe renal osteodystrophy in children with chronic renal insufficiency. *J Pediatr* 1987;110:966-970.
30. Tsai HC, and 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;248:5967-5975.
31. Tsai HC, Wong RG, and Norman AW. Studies on calciferol metabolism IV. Subcellular localization of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in intestinal mucosa and correlation with increased calcium transport. *J Biol Chem* 1972;247:5511-5519.
32. Velentzas C, Oreopoulos DG, Pierratos A, Meema HE, Rabinovitch S, Meindock-Hudson H, Murray TM, Ogilvie R, and Katirzoglou A. Treatment of renal osteodystrophy with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Can Med Assoc J* 1981;124:577-583.
33. Weber JC, Pons U, and Kodicek E. The localization of 1,25-dihydroxycholecalciferol in bone cell nuclei of rachitic chicks. *Biochem J* 1971;125:147-153.
34. Winterborn MH, Mace PJ, Heath DA, and White RHR. Impairment of renal function in patients on 1-hydroxycholecalciferol. *Lancet* 1978;2:150-151.
35. Wong RG, Norman AW, Reddy CR, and Coburn JW. Biological effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol (a highly active vitamin D metabolite) in acutely uremic rats. *J Clin Invest* 1972;51:1287-1291.
36. AbbVie Corporation, monographie du produit Calcijex, N° de contrôle : 174744, Date de révision : 19 août 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr Calcitriol injectable

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la « monographie du produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du Calcitriol injectable et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du Calcitriol injectable. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Prise en charge de l'hypocalcémie (faible taux de calcium) chez des patients soumis à une dialyse rénale chronique.

Comment agit ce médicament :

Le Calcitriol injectable aide à réguler le taux de calcium dans le sang.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser le Calcitriol injectable si vous :

- allergique au calcitriol, à la vitamine D ou à ses analogues et dérivés, ou à tout ingrédient non médicinal contenu dans le Calcitriol injectable;
- souffrez d'hypercalcémie (taux élevé de calcium);
- un taux élevé de vitamine D (intoxication à la vitamine D).

L'ingrédient médicamenteux est :

Le calcitriol

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Phosphate disodique anhydre, édétate disodique, phosphate monosodique monohydraté, polysorbate 20, ascorbate de sodium, chlorure de sodium.

Les formes posologiques sont : Le Calcitriol injectable est offert en ampoules de 1 mL renfermant 1 mcg ou 2 mcg de calcitriol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le Calcitriol injectable si :

- vous êtes allergique à la vitamine D ou à tout ingrédient contenu dans le Calcitriol injectable vous prenez des digitaliques;
- vous êtes enceinte ou allaitez;
- vous prenez d'autres préparations de vitamine D ou de leurs dérivés.

L'innocuité et l'efficacité du Calcitriol injectable chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec le Calcitriol injectable comprennent :

- les digitaliques;
- les anticonvulsivants (comme la diphénylhydantoïne et les barbituriques);
- les antiacides à base de magnésium
- les corticostéroïdes;
- les diurétiques thiazidiques (comme l'hydrochlorothiazide).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le traitement par le Calcitriol injectable est efficace, à condition que l'apport quotidien en calcium de chaque patient soit suffisant.

Pour s'assurer que chaque patient ait un apport quotidien en calcium suffisant, le médecin peut soit lui prescrire un supplément de calcium, soit lui indiquer les mesures diététiques à prendre.

Dose habituelle :

La dose sera déterminée par votre médecin et vous sera administrée par cathéter, trois fois par semaine, à la fin de l'hémodialyse. Vous devrez aussi prendre la dose quotidienne prescrite de calcium et suivre les directives relatives à votre alimentation et à la consommation de suppléments.

Surdosage :

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Calcitriol injectable, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

L'effet secondaire le plus fréquent du Calcitriol injectable est l'hypercalcémie (taux élevé de calcium).

Les symptômes précoces (dans les premiers mois suivant le début du traitement) de l'hypercalcémie et de l'intoxication à la vitamine D sont notamment : faiblesse, maux de tête, somnolence, nausées, rythme cardiaque irrégulier, soif excessive, vomissements, sécheresse de la bouche, constipation, douleurs abdominales, perte d'appétit, malaise ou sensation désagréable dans le haut du ventre, douleurs musculaires, douleurs osseuses et goût métallique.

Symptômes tardifs (avec l'emploi continu [prolongé] du médicament) : quantité excessive de protéines dans les urines, perte d'appétit, sentiment d'indifférence ou absence d'émotions, fréquence cardiaque anormale, enflure ou infection dans la région près des paupières, diminution de la libido, perte ou quantité insuffisante d'eau dans le corps, changements anormaux des os et des muscles, dépôts de sels de calcium dans les tissus, quantité excessive d'azote dans les urines, résultats aux tests de la fonction hépatique supérieurs à la normale, taux de cholestérol élevé, tension artérielle élevée, sensation d'avoir trop chaud, quantité excessive de calcium dans les reins, besoin d'uriner souvent la nuit, inflammation du pancréas, sensibilité à la lumière, soif excessive, besoin d'uriner plus souvent, démangeaisons, perte de contact avec la réalité, nez qui coule, changements des sensations comme la douleur, le toucher, la pression et la sensibilité aux températures, infections des voies urinaires et perte de poids.

Si ces effets secondaires persistent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés ci-dessus, consultez votre médecin sans tarder.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par le Calcitriol injectable, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Craint la lumière, le gel et la chaleur excessive.

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Taux élevé de calcium dans le sang		√	
	Réactions allergiques, telles que :			√
	– urticaire			√
	– difficultés respiratoires			√
	– chute rapide de la tension artérielle			√
	Déshydratation, telle que :		√	
	– sensation de tête légère		√	
	– étourdissements		√	
	– faiblesse		√	
	– sécheresse de la bouche		√	
	– besoin fréquent de boire		√	
	– diminution de la production d'urine		√	

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le promoteur, Fresenius Kabi Canada Ltée, au : 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par : Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 16 novembre 2017