

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROCALTROL 0,25 microgramme, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Calcitriol 0,25 microgramme

Pour une capsule molle.

Excipient à effet notoire : sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Ostéodystrophie rénale,
- Ostéomalacies vitamino-résistantes,
- Rachitismes vitamino-résistants,
- Hypoparathyroïdie,
- Pseudohypoparathyroïdie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Avaler les capsules avec un peu d'eau, sans les sucer, ni les croquer.

Posologie usuelle :

Sauf situation d'urgence, il est recommandé de commencer par :

- 0,50 µg par jour, en une ou deux prises, dans l'ostéodystrophie rénale de l'adulte, les hypoparathyroïdies et pseudohypoparathyroïdies dans leur forme habituelle,
- 1 µg par jour chez l'adulte, en une ou deux prises, dans les rachitismes, ostéomalacies et hypoparathyroïdies vitamino-résistants.

La posologie ultérieure est strictement individuelle et doit être déterminée en fonction de:

- La calcémie et la phosphorémie qui doivent être mesurées une fois par semaine pendant la phase d'équilibration et une fois par mois ensuite.
- La calciurie chez les malades dont la fonction rénale est normale.
- L'efficacité jugée sur des paramètres adaptés à chaque affection.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité des capsules de calcitriol chez les enfants n'ont pas été suffisamment étudiées pour pouvoir établir des recommandations sur la posologie. Les données disponibles sur l'utilisation des capsules de calcitriol chez les patients pédiatriques sont limitées.

4.3. Contre-indications

Rocaltrol est contre-indiqué :

- en cas de maladies associées à une hypercalcémie, quelles qu'elles soient (lithiase calcique avec hypercalciurie, hyperparathyroïdisme primaire...),
- en cas d'hypersensibilité connue au calcitriol (ou aux produits de la même classe) ou à l'un des excipients,

- en cas de signes d'intoxication à la vitamine D.

Il est préférable de n'utiliser ce produit chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement qu'après avoir mis en balance les avantages attendus et l'éventuel risque thérapeutique (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il existe une étroite corrélation entre le traitement par le calcitriol et l'apparition d'une hypercalcémie.

Une augmentation soudaine des apports calciques faisant suite à une modification de l'alimentation (par exemple une consommation accrue de laitages) ou la prise incontrôlée de préparations à base de calcium peut provoquer une hypercalcémie. Il est indispensable de recommander aux patients et à leurs familles une stricte observance du régime alimentaire prescrit et de leur apprendre à reconnaître les symptômes d'une hypercalcémie.

- Les patients immobilisés, par exemple après une opération chirurgicale, sont particulièrement exposés au risque d'hypercalcémie.
- Chez les patients dont la fonction rénale est normale, l'hypercalcémie chronique peut s'accompagner d'une augmentation de la créatininémie.
- Le calcitriol augmente les taux sériques de phosphate inorganique. La conduite du traitement impose la surveillance régulière (hebdomadaire au début) de la calcémie et de la phosphorémie afin de contrôler le produit phosphocalcique (Ca x P) qui ne doit pas dépasser 70 mg²/dl² et, en l'absence d'insuffisance rénale sévère, de la calciurie.
- Il convient également de doser mensuellement la créatinine, le magnésium et les phosphatases alcalines sériques.
- La surveillance sera plus fréquente pendant la période d'établissement de la posologie utile et au moment où l'efficacité du traitement se traduit par une diminution des phosphatases alcalines.
- Dès que la calcémie s'élève de 1 mg/100 ml (soit 250 µmol/l) au-dessus de la normale (9-11 mg/100 ml, soit 2250-2750 µmol/l), ou que la créatininémie dépasse 120 µmol/l, l'administration de Rocaltrol doit être immédiatement interrompue jusqu'à réapparition d'une calcémie normale (voir rubrique 4.2).
- Dans tous les cas, il convient d'éviter l'apparition d'une hypercalcémie, d'une hyperphosphorémie et d'une hypercalciurie. Chez les sujets non insuffisants rénaux, l'apparition d'une calciurie ≥ 0,15 mmol (6 mg) / kg par 24 heures doit conduire à diminuer la posologie, même en l'absence de toute hypercalcémie.
- Bien qu'utile chez les patients atteints d'hypophosphatémie, il convient d'être prudent chez les patients atteints d'une insuffisance rénale en raison du risque de calcifications ectopiques. Dans ce cas, la phosphatémie doit être maintenue à sa valeur normale (2-5 mg/100 ml, soit 0,65-1,62 mmol/l) grâce à l'administration orale appropriée d'agents liant le phosphore et à une alimentation pauvre en phosphore.
- Les patients atteints de rachitisme résistant à la vitamine D (hypophosphatémie familiale) et traités par Rocaltrol doivent poursuivre leurs prises orales de phosphate. Il convient cependant de tenir compte d'une éventuelle stimulation de l'absorption intestinale du phosphore par Rocaltrol car cet effet peut modifier le besoin d'une supplémentation en phosphore.
- Le calcitriol étant actuellement le métabolite le plus actif de la vitamine D, aucune autre préparation de vitamine D ne doit être prescrite au cours du traitement par Rocaltrol afin d'éviter tout risque d'hypervitaminose D.
- Dans le cas où une modification du traitement interviendrait chez le patient (passage d'un traitement par ergocalciférol (vitamine D2) à un traitement par calcitriol) plusieurs mois pourraient être nécessaires pour que le taux sanguin de l'ergocalciférol retourne à sa valeur initiale (voir rubriques 4.5 et 4.9).
- La déshydratation doit être évitée chez les patients à fonction rénale normale traités par Rocaltrol. Des apports hydriques appropriés doivent être maintenus.

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

+ Vitamine D et autres dérivés de la vitamine D

Le calcitriol étant actuellement le métabolite le plus actif de la vitamine D, aucun autre traitement contenant de la vitamine D ne doit être prescrit au cours du traitement par Rocaltrol, et ce afin d'éviter tout risque d'hypervitaminose D.

Les doses pharmacologiques de vitamine D et de ses dérivés doivent être interrompues au cours du traitement par Rocaltrol afin d'éviter tout éventuel effet additif et une hypercalcémie.

Dans le cas où une modification du traitement interviendrait chez le patient (passage d'un ergocalciférol (vitamine D2) à un traitement par calcitriol) plusieurs mois peuvent être nécessaires pour que le taux sanguin de l'ergocalciférol retourne à sa valeur initiale (voir rubriques 4.4 et 4.9)

+ Calcium

Les recommandations diététiques, en particulier celles concernant les suppléments calciques, doivent être strictement observées, et les apports non contrôlés de préparations contenant du calcium doivent être évités.

+ Diurétique thiazidique

L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique augmente le risque d'hypercalcémie.

+ Magnésium

Une hypermagnésémie pouvant se produire au cours de l'insuffisance rénale avancée, et Rocaltrol favorisant l'absorption digestive du magnésium, s'abstenir d'administrer des médicaments contenant du magnésium (anti-acides, laxatifs) chez les patients sous dialyse rénale chronique traités par Rocaltrol.

+ Digitaline

Administrer Rocaltrol avec prudence aux sujets sous digitaline; la survenue d'une hypercalcémie peut, chez de tels malades, provoquer une arythmie.

+ Corticoïdes

Il existe une relation antagoniste fonctionnelle entre les analogues de la vitamine D, qui favorisent l'absorption du calcium, et les corticoïdes, qui l'inhibent.

+ Phosphore et agents liant le phosphore

Les patients atteints de rachitisme résistant à la vitamine D (hypophosphatémie familiale) doivent poursuivre leur prise orale de phosphore. Il convient toutefois de tenir compte d'une éventuelle stimulation de l'absorption intestinale du phosphore par le calcitriol car cet effet peut modifier le besoin d'une supplémentation en phosphore.

Rocaltrol exerçant un effet sur le transport du phosphore dans les intestins, les reins et les os, la posologie des agents liant le phosphore doit être ajustée à la concentration sérique du phosphore (valeurs normales : 2-5 mg/100 ml ou 0,65-1,62 mmol/l).

+ Chélateurs des acides biliaires

L'absorption intestinale de Rocaltrol, comme avec d'autres vitamines liposolubles, peut être réduite par la prise simultanée de chélateurs des acides biliaires, incluant la cholestyramine et le sevelamer.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Une sténose aortique supra- valvulaire a été induite par des doses orales quasi-létales de vitamine D chez des fœtus de lapines gravides. Rien n'indique que la vitamine D soit tératogène chez l'homme, même à de très hautes doses.

Rocaltrol ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ses bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

On peut penser que le calcitriol exogène est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'hypercalcémie chez la mère et des effets indésirables de Rocaltrol chez les nourrissons allaités, les mères traitées par Rocaltrol pourront allaiter leur enfant sous réserve d'une surveillance de la calcémie de la mère et du nourrisson.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rocaltrol est sans effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, au vu du profil pharmacodynamique des effets indésirables rapportés.

4.8. Effets indésirables

Essais cliniques

Les effets indésirables listés ci-dessous reflètent l'expérience des études cliniques menées avec Rocaltrol, et depuis sa commercialisation.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypercalcémie.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous par système organe-classe MedRA et catégories de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence et de système organe-classe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables survenus chez des patients traités par Rocaltrol (calcitriol)

Système Organe- Classe MedRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				<i>Hypersensibilité, Urticaire</i>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Hypercalcémie</i>		<i>Perte d'appétit</i>	<i>Polydipsie, Déshydratation, Perte de poids</i>
Affections psychiatriques				<i>Apathie</i>
Affections du système nerveux		<i>Céphalées</i>		<i>Faiblesse musculaire, Troubles sensoriels</i>
Affections gastro-intestinales		<i>Douleur abdominale, Nausées</i>	<i>Vomissements</i>	<i>Constipation, Douleur abdominale haute</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		<i>Rash</i>		<i>Erythème, Prurit</i>
Affections musculo-squelettiques et systémiques				<i>Retard de croissance</i>
Affection du rein et des voies urinaires		<i>Infection du tractus urinaire</i>		<i>Polyurie</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				<i>Calcinose, Fièvre, Soif</i>
Investigations			<i>Augmentation de la créatininémie</i>	

Le calcitriol ayant la même activité que la vitamine D, il peut produire les mêmes effets indésirables que ceux observés lors de la prise d'une dose excessive de vitamine D, à savoir un syndrome hypercalcémique ou une intoxication par le calcium (suivant la sévérité et la durée de l'hypercalcémie) (Voir rubriques 4.2 et 4.4).

Occasionnellement, on peut observer des symptômes aigus incluant une perte d'appétit, des céphalées, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales y compris des douleurs abdominales hautes et une constipation.

En raison de la courte demi-vie biologique du calcitriol, les études pharmacocinétiques ont montré une normalisation de l'élévation du taux de calcium sérique en quelques jours après arrêt du traitement, c'est-à-dire beaucoup plus rapidement qu'en cas de traitement par des médicaments contenant de la vitamine D₃.

Les effets chroniques suivants sont possibles : faiblesse musculaire, perte de poids, troubles sensoriels, fièvre, soif, polydipsie, polyurie, déshydratation, apathie, retard de croissance et infections urinaires.

En cas d'hypercalcémie et d'hyperphosphatémie > 6 mg/100 ml (soit > 1,9 mmol/l) concomitantes, il peut se produire une calcinose visible sur les radiographies.

Des réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, érythème, prurit et urticaire sont possibles chez certaines personnes sensibles.

Anomalies biologiques

Chez les patients à fonction rénale normale, l'hypercalcémie chronique peut s'accompagner d'une augmentation de la créatininémie (voir rubrique 4.4).

Post commercialisation

Le nombre d'effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de Rocaltrol sur une période de 15 ans, dans toutes les indications est très bas; pour chacun de ces effets, incluant l'hypercalcémie, la fréquence est très rare (inférieure ou égale à 0,001 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

L'administration de doses excessives de Rocaltrol peut provoquer une hypercalcémie avec hypercalciurie et hyperphosphaturie.

Le calcitriol étant un dérivé de la vitamine D, les symptômes de surdosage sont identiques à ceux du surdosage en vitamine D. La prise de doses élevées de calcium et de phosphore en même temps que Rocaltrol peut générer des symptômes comparables.

Le produit calcémie x phosphatémie (Ca x P) ne doit pas dépasser 70 mg²/dl². Un taux élevé de calcium dans le dialysat peut contribuer au développement d'une hypercalcémie.

Les symptômes aigus de l'intoxication par la vitamine D sont: anorexie, céphalées, vomissements, constipation. Dans la phase asymptomatique, il existe déjà une hypercalciurie, d'où l'importance de ce paramètre chez les malades dont la fonction rénale est normale.

Les symptômes chroniques de l'intoxication sont : dystrophie (faiblesse, amaigrissement), troubles sensoriels, éventuelle fièvre avec soif, polyurie, déshydratation, apathie, arrêt de la croissance et infections urinaires. Il s'ensuit une hypercalcémie avec calcification métastatique des reins, du myocarde, des poumons et du pancréas.

Chez les hémodialysés, en cas d'hypercalcémie, le traitement par Rocaltrol doit être immédiatement interrompu; un régime hypocalcique sera instauré. La calcémie doit être dosée chaque jour jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale, habituellement, en 2 à 5 jours, quelquefois en 10 jours.

Lorsque la calcémie est revenue à la normale, le traitement par Rocaltrol sera repris à demi-dose, la calcémie étant dosée deux fois par semaine. Une hypercalcémie sévère doit être corrigée en utilisant un dialysat dépourvu de calcium.

En cas de surdosage accidentel avec Rocaltrol, il convient de provoquer des vomissements et de pratiquer un lavage gastrique si cela est possible précocement; sinon, l'administration d'une huile minérale (ex : paraffine liquide) est susceptible de favoriser l'élimination fécale du produit. La calcémie et la calciurie doivent être dosées de façon répétée. Un ECG sera pratiqué. On instaurera un régime hypocalcique. En cas de persistance d'une calcémie élevée, des phosphates et des corticoïdes peuvent être administrés et des mesures prises pour assurer une diurèse adéquate.

Une hypercalcémie très élevée (> 3,2 mmol/l) peut entraîner une insuffisance rénale, surtout si la phosphatémie est normale ou élevée en raison d'une fonction rénale perturbée.

En cas d'hypercalcémie sévère, l'hospitalisation s'impose.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Au niveau de l'intestin, Rocaltrol augmente l'absorption du calcium et du phosphore.

Au niveau de l'os, Rocaltrol augmente la résorption ostéoclastique, libérant ainsi du calcium de l'os profond; cette action s'exerce conjointement à celle de la parathormone, permettant la minéralisation du tissu ostéoïde.

Au niveau du rein, Rocaltrol, à doses physiologiques, augmente la réabsorption tubulaire de phosphore et, peut-être aussi, celle du calcium.

Ces trois activités entraînent, au cours du traitement de certaines maladies osseuses et métaboliques, une normalisation de la calcémie, de la phosphorémie, du taux sérique des phosphatases alcalines et de l'hormone parathyroïdienne.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La vitamine D₃ subit dans l'organisme deux hydroxylations successives: elle est transformée au niveau du foie en 25 (OH) D₃, puis au niveau du rein en 1,25 (OH)₂D₃ ou calcitriol. Métabolite naturel le plus actif de la vitamine D₃, le calcitriol, dont le rôle essentiel est la régulation du métabolisme calcique, est considéré actuellement comme une hormone: produit dans le rein, transporté par une protéine, il agit sur les récepteurs à distance (intestin, os, rein, parathyroïde) et subit un rétro-contrôle.

La concentration plasmatique de base du calcitriol est de 30 à 40 pg/ml chez l'adulte. Cette concentration diminue en cas d'insuffisance rénale chronique. Après administration orale de 1 à 2 µg de Rocaltrol, le taux plasmatique atteint un maximum vers la 6^{ème} heure puis décroît pour rejoindre les valeurs de base après la 12^{ème} heure. La demi-vie plasmatique est de quelques heures mais les effets biologiques peuvent persister 2 à 4 jours. L'élimination se fait sous forme de métabolites par voies urinaire et fécale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, triglycéride à chaîne moyenne.

Composition de la tunique:

Dioxyde de titane (E171), gélatine, glycérol 85%, Karion 83 (sorbitol, mannitol, amidon hydrogéné hydrolysé), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 ou 60 capsules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ROCHE

30, COURS DE L'ILE SEGUIN

92650 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 326 443 2 2 : 30 capsules molles sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 325 327 9 7 : 60 capsules molles sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 08 février 1982

Date de dernier renouvellement: 08 février 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 Septembre 2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I