

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

calcitriol ou 1,25-dihydroxycholécalférol [1,25 (OH)₂ D₃]**ROCALTROL 0,25 µg capsule molle**

B/30 (CIP : 34009 326 443 2 2)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	A11CC04 (vitamine D3 dihydroxylée)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">• « Ostéodystrophie rénale.• Ostéomalacies vitamino-résistantes.• Rachitismes vitamino-résistants.• Hypoparathyroïdie.• Pseudohypoparathyroïdie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale: 08 février 1982 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 A Voies digestives et métabolisme A11 Vitamines A11C Vitamines A et D, associations des deux incluses A11CC Vitamines D et analogues A11CC04 calcitriol

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/01/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 juillet 2011, la Commission a considéré que le SMR de ROCALTROL restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Ostéodystrophie rénale.
- Ostéomalacies vitamino-résistantes.
- Rachitismes vitamino-résistants.
- Hypoparathyroïdie.
- Pseudohypoparathyroïdie. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité susceptible de modifier l'évaluation précédente de l'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 2 janvier 2011 au 1^{er} janvier 2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » (rectificatif du 01/12/2014). Le RCP précise désormais notamment que :

- 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 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.
- 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).

L'ensemble des modifications sont présentés en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), ROCALTROL a fait l'objet de 5 332 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 juillet 2011, la place de ROCALTROL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 juillet 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les situations cliniques nécessitant un traitement curatif par calcitriol se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie : ostéodystrophie rénale ; rachitismes et ostéomalacies vitamino-résistants ; hypoparathyroïdies et pseudohypoparathyroïdies.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important dans les indications de l'AMM.

► Cette spécialité est un médicament de première intention.

► Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses. L'intérêt de ROCALTROL en termes de santé publique repose sur une population cible réduite, mais souffrant de pathologies graves. ROCALTROL est susceptible de contrôler l'hyperparathyroïdie secondaire et d'améliorer la survie dans l'insuffisance rénale terminale. Dans ses autres indications, il est un traitement de substitution permettant de compenser un déficit constitutif en calcitriol et ses conséquences.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROCALTROL 0,25 µg, capsule molle reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %.**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

06 MODIFICATIONS RCP ROCALTROL® (CALCITRIOL)

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>ROCALTROL 0,25 microgramme, capsule molle</p> <p>[...]</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Calcitriol0,25 microgramme Pour une capsule molle.</p> <p>Excipients: parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), jaune orangé S (E110), sorbitol.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>[...]</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES [...]</p> <p>4.3. Contre-indications</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>ROCALTROL 0,25 microgramme, capsule molle</p> <p>[...]</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Calcitriol0,25 microgramme Pour une capsule molle.</p> <p>Excipient à effet notoire: parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), jaune orangé S (E110), sorbitol.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>[...]</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES [...]</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <p>Rocaltrol est contre-indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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</p>

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>Lithiase calcique avec hypercalciurie. Hyperparathyroïdisme primaire. Etats connus d'hypersensibilité à la vitamine D. Hypercalcémie quelle qu'en soit la cause. 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.</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>l'éventuel risque thérapeutique (voir rubrique 4.6).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lithiase calcique avec hypercalciurie. • Hyperparathyroïdisme primaire. • Etats connus d'hypersensibilité à la vitamine D. • Hypercalcémie quelle qu'en soit la cause. • 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. <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Il existe une étroite corrélation entre le traitement par le calcitriol et l'apparition d'une hypercalcémie.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>La conduite du traitement impose la surveillance régulière (hebdomadaire au début) de la calcémie et de la phosphorémie afin de contrôler le produit phosphocalcique et, en l'absence d'insuffisance rénale sévère, de la calciurie.</p> <p>Il convient également de doser mensuellement la créatinine, le magnésium et les phosphatases alcalines sériques.</p> <p>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</p>	<p>être immédiatement interrompue jusqu'à réapparition d'une calcémie normale (voir rubrique 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 $\geq 0,15$ 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.

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>diminution des phosphatases alcalines. 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 $\geq 0,15$ mmol (6 mg) / kg par 24 heures doit conduire à diminuer la posologie, même en l'absence de toute hypercalcémie. Hypercalcémie en cours de traitement: Entre 2,5 et 2,7 mmol/l (100 à 108 mg/l), réduire la posologie de moitié, Au-delà de 2,7 mmol/l (108 mg/l), le traitement doit être arrêté puis repris à demi-dose après normalisation. Le délai de normalisation est d'autant plus long que l'hypercalcémie est plus importante, mais il est habituellement plus court (quelques jours) qu'avec les autres dérivés de la vitamine D.</p> <p><u>Liées aux excipients:</u> Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.</p> <p>Ce médicament contient du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.</p> <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>+ Vitamine D et autres dérivés de la vitamine D</p>	<p>La conduite du traitement impose la surveillance régulière (hebdomadaire au début) de la calcémie et de la phosphorémie afin de contrôler le produit phosphocalcique 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. 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 $\geq 0,15$ mmol (6 mg) / kg par 24 heures doit conduire à diminuer la posologie, même en l'absence de toute hypercalcémie.</p> <p>Hypercalcémie en cours de traitement: Entre 2,5 et 2,7 mmol/l (100 à 108 mg/l), réduire la posologie de moitié, Au-delà de 2,7 mmol/l (108 mg/l), le traitement doit être arrêté puis repris à demi-dose après normalisation. Le délai de normalisation est d'autant plus long que l'hypercalcémie est plus importante, mais il est habituellement plus court (quelques jours) qu'avec les autres dérivés de la vitamine D.</p> <p><u>Liées aux excipients :</u> Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).</p> <p>Ce médicament contient du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.</p> <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>Afin d'éviter un surdosage, ne pas associer à ROCALTROL de la vitamine D, ni aucun de ses dérivés.</p> <p>+ Magnésium</p> <p>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).</p> <p>+ Digitaline</p> <p>Administrer ROCALTROL avec prudence aux sujets sous digitaline; la survenue d'une hypercalcémie peut, chez de tels malades, provoquer une arythmie.</p>	<p>+ Vitamine D et autres dérivés de la vitamine D</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Afin d'éviter un surdosage, ne pas associer à ROCALTROL de la vitamine D, ni aucun de ses dérivés.</p> <p>+ Calcium</p> <p>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.</p> <p>+ Diurétique thiazidique</p> <p>L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique augmente le risque d'hypercalcémie.</p> <p>+ Magnésium</p> <p>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.</p> <p>+ Digitaline</p>

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>+ Cholestyramine</p> <p>L'absorption intestinale de ROCALTROL peut être réduite par la prise simultanée de cholestyramine.</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement</p>	<p>Administrer ROCALTROL avec prudence aux sujets sous digitaline; la survenue d'une hypercalcémie peut, chez de tels malades, provoquer une arythmie.</p> <p>+ Corticoïdes</p> <p>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.</p> <p>+ Phosphore et agents liant le phosphore</p> <p>Les patients atteints de rachitisme résistant à la vitamine D (hypophosphatémie familiale) doivent poursuivre leurs prises orales 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).</p> <p>+ Inducteurs enzymatiques</p> <p>L'administration d'inducteurs enzymatiques comme la phénytoïne ou le phénobarbital peut entraîner une augmentation du métabolisme du calcitriol et donc une diminution de sa concentration sérique. Des doses de calcitriol plus élevées peuvent donc être nécessaires en cas d'administration concomitante de ces médicaments.</p> <p>+ Cholestyramine</p> <p>L'absorption intestinale de ROCALTROL, comme avec d'autres vitamines liposolubles, peut être réduite par la prise simultanée de cholestyramine.</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement</p>

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>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.</p> <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Sans objet.</p> <p>4.8. Effets indésirables</p>	<p>Une sténose aortique supra-avalvulaire 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.</p> <p>ROCALTROL ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ses bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Sans objet.</p> <p>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.</p> <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Essais cliniques</p> <p>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-)</p> <p>Occasionnellement, on peut observer des symptômes aigus à type d'anorexie, de céphalées, de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales ou de gastralgies et de constipation.</p>

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>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; l'incidence est rare (inférieure à 0,001 %).</p> <p>Risque d'hypercalcémie et d'hyperphosphorémie pouvant entraîner :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des symptômes aigus: anorexie, céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou gastriques et constipation. • Des symptômes chroniques: précipitations calciques dans les tissus mous, calcifications dystrophiques, troubles neuro-sensoriels, fièvre, polyurie, polydipsie, déshydratation, apathie et infections urinaires. <p>Une hypercalcémie chronique peut être associée à une augmentation de créatininémie.</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité cutanée (prurit, rash, urticaire) sont décrites.</p>	<p>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.</p> <p>Les effets chroniques suivants sont possibles : dystrophie, troubles sensoriels, fièvre avec soif/polydipsie, polyurie, déshydratation, apathie, arrêt de la croissance et infections urinaires.</p> <p>En cas d'hypercalcémie et d'hyperphosphatémie > 6 mg/100 ml (soit > 1,9 mmol/l) concomitantes, il peut se produire une calcification des parties molles, visible sur les radiographies.</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité (prurit, éruption cutanée, urticaire et, très rarement, dermatoses érythémateuses sévères) sont possibles chez certaines personnes sensibles.</p> <p>Anomalies biologiques</p> <p>Chez les patients à fonction rénale normale, l'hypercalcémie chronique peut s'accompagner d'une augmentation de la créatininémie(voir rubrique 4.4).</p> <p>Post commercialisation</p> <p>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 d'incidence est très rare (inférieure ou égale à 0,001 %).</p> <p>Risque d'hypercalcémie et d'hyperphosphorémie pouvant entraîner :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des symptômes aigus: anorexie, céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou gastriques et constipation. • Des symptômes chroniques: précipitations calciques dans les tissus mous, calcifications dystrophiques, troubles neuro-sensoriels, fièvre, polyurie, polydipsie, déshydratation, apathie et infections urinaires. <p>Une hypercalcémie chronique peut être associée à une augmentation de créatininémie.</p>

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>4.9. Surdosage</p> <p>L'administration de doses excessives de ROCALTROL peut provoquer une hypercalcémie avec hypercalciurie et hyperphosphaturie.</p> <p>Le surdosage, asymptomatique au début, peut ensuite se traduire par: céphalée, faiblesse musculaire, somnolence, nausées, vomissements, sécheresse buccale avec sensation gustative métallique, constipation, douleurs musculaires et osseuses. Ultérieurement pourraient survenir: polydipsie, polyurie, perte de poids, calcifications des tissus mous.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Des réactions d'hypersensibilité cutanée (prurit, rash, urticaire) sont décrites.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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: http://www.ansm.sante.fr</p> <p>4.9. Surdosage</p> <p>L'administration de doses excessives de ROCALTROL peut provoquer une hypercalcémie avec hypercalciurie et hyperphosphaturie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Le surdosage, asymptomatique au début, peut ensuite se traduire par: céphalée, faiblesse musculaire, somnolence, nausées, vomissements, sécheresse buccale avec sensation gustative métallique, constipation, douleurs musculaires et osseuses. Ultérieurement pourraient survenir: polydipsie, polyurie, perte de poids, calcifications des tissus mous.</p> <p>Les symptômes aigus de l'intoxication par la vitamine D sont: anorexie, céphalées, vomissements, constipation.</p> <p>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.</p>

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>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.</p> <p>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 est susceptible de favoriser l'élimination fécale du produit. La calcémie et la calciurie doivent être dosées. Un ECG sera pratiqué. On instaurera un régime hypocalcique.</p> <p>En raison de la brièveté habituelle des effets de ROCALTROL, d'autres mesures thérapeutiques ne paraissent pas nécessaires. En cas d'hypercalcémie sévère, l'hospitalisation s'impose.</p> <p>[...]</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. Liste des excipients</p> <p>Butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, triglycéride à chaîne moyenne.</p> <p><u>Composition de la tunique:</u></p> <p>Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), dioxyde de titane (E171), jaune orangé S (E110), gélatine, glycérol, sorbitol liquide partiellement déshydraté.</p>	<p>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</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>En raison de la brièveté habituelle des effets de ROCALTROL, d'autres mesures thérapeutiques ne paraissent pas nécessaires. En cas d'hypercalcémie sévère, l'hospitalisation s'impose.</p> <p>[...]</p>

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1 ^{er} décembre 2014)
<p>[...]</p> <p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>30 ou 60 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).</p> <p>[...]</p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>ROCHE 52 boulevard du Parc 92521 NEUILLY-SUR-SEINE Cedex</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3400932644322: 30 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium). • 3400932532797: 60 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium). 	<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. Liste des excipients</p> <p>Butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, triglycérade à chaîne moyenne.</p> <p><u>Composition de la tunique:</u></p> <p>Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), dioxyde de titane (E171), jaune orangé S (E110), gélatine, glycérol, sorbitol liquide partiellement déshydraté. Gélatine, glycérol 85%, dioxyde de titane (E171), karion 83 (sorbitol, mannitol, amidon hydrogéné hydrolysé), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).</p> <p>[...]</p> <p>6.5. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR</p> <p>30 ou 60 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) (PVC/Aluminium).</p> <p>[...]</p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>ROCHE 52 boulevard du Parc 92521 NEUILLY-SUR-SEINE Cedex</p> <p>ROCHE 30, cours de l'île Seguin 92650 BOULOGNE BILLANCOURT Cedex</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p>

Ancien RCP (4 mars 2008)	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM : 1^{er} décembre 2014)
	<ul style="list-style-type: none">• 3400932644322: 30 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) (PVC/Aluminium).• 3400932532797: 60 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) (PVC/Aluminium).