

Calcitriol injectable **Métabolite de la vitamine D₃**

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le calcitriol est une forme active de vitamine D₃ (cholécalficérol). L'apport en vitamine D chez l'homme dépend de sources alimentaires et de l'exposition de l'épiderme aux rayons ultraviolets du soleil qui transforment le 7-déhydrocholestérol en vitamine D₃. La vitamine D₃ doit être métabolisée dans le foie et le rein avant de pouvoir exercer pleinement son action sur les tissus cibles. La transformation initiale est catalysée par une enzyme hépatique spécifique, la 25-hydroxylase de la vitamine D₃, et le produit de cette réaction est la 25-hydroxyvitamine D₃ (calcifédiol).

Cette dernière subit une hydroxylation dans les mitochondries des cellules rénales. Cette réaction est activée par la 25-hydroxyvitamine D₃-1-alpha-hydroxylase rénale pour donner la 1-25-dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol), forme active de la vitamine D₃.

Les deux sites d'action connus du calcitriol sont l'intestin et les os, mais d'autres observations donnent à penser qu'il agit également sur le rein et la glande parathyroïde. Le calcitriol est la forme la plus active que l'on connaisse pour stimuler le transport du calcium dans l'intestin.

Lorsqu'il est administré par injection bolus, le calcitriol est rapidement disponible dans le courant sanguin. Les métabolites de la vitamine D sont réputés être transportés dans le sang en état de fixation aux globulines alpha₂ spécifiques. L'activité pharmacologique d'une dose administrée de calcitriol subsiste pendant environ 3 à 5 jours. Les voies métaboliques du calcitriol ont été identifiées; il se transforme en 1,24,25-(OH)₂D₃ et en acide calcitroïque.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Calcitriol injectable est indiqué dans le traitement de l'hypocalcémie chez les patients sous dialyse rénale chronique. Il est également apte à réduire le taux élevé de l'hormone parathyroïde (HPT) chez beaucoup de ces patients. Il a été démontré que la réduction du taux de l'HPT se traduirait par une amélioration de l'ostéodystrophie rénale.

CONTRE-INDICATIONS

Le Calcitriol injectable ne devrait pas être administré aux patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au calcitriol ou à l'un de ces excipients, à la vitamine D ou à ses analogues et dérivés, ainsi qu'aux patients atteints d'hypercalcémie ou présentant des signes d'hyperparathyroïdisme.

MISES EN GARDE

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

On doit envisager la thérapie par le calcitriol injectable que si l'on dispose de laboratoires en mesure d'assurer la surveillance adéquate des paramètres biochimiques sanguins et urinaires. En cours de traitement, il est possible qu'une hypercalcémie progressive imputable à une hyperréactivité ou à un surdosage s'aggrave au point de justifier un traitement d'urgence (voir **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**).

L'hypercalcémie chronique peut entraîner une calcification vasculaire généralisée, une néphrocalcinose, une calcification de la cornée ou d'autres tissus mous. Pendant un traitement par le calcitriol, LE PRODUIT DE LA MULTIPLICATION DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE DU CALCIUM TOTAL (mg/dL) PAR CELLE DU PHOSPHATE INORGANIQUE SÉRIQUE (Ca x P) NE DEVRAIT PAS DÉPASSER 70.

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

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

Pour stabiliser les taux sériques de phosphate inorganique et l'absorption de phosphate alimentaire chez les sujets soumis à la dialyse, on doit utiliser un composé à fixation au phosphate sans aluminium. Les antiacides renfermant du magnésium peuvent contribuer à l'hypermagnésémie chez les sujets soumis à la dialyse rénale chronique et doivent par conséquent être évités pendant un traitement par le calcitriol (voir **Interactions médicamenteuses**).

Grossesse

Administré par voie orale, le calcitriol serait tératogène chez le lapin à raison de doses de 4 à 15 fois la dose recommandée chez l'humain.

À ces doses, les 15 fœtus de 3 portées ont tous présenté des anomalies externes et squelettiques.

Aucune des 23 autres portées (156 fœtus) n'a toutefois présenté d'anomalies notables par rapport aux rejetons témoins.

Les études de tératologie chez le rat n'ont mis en évidence aucun signe de pouvoir tératogène. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a cependant été menée auprès de femmes enceintes. Le Calcitriol injectable ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages prévus dépassent les risques possibles pour la mère et l'enfant.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Choix des patients et suivi : Les patients souffrant d'ostéodystrophie rénale et d'hypocalcémie peu sensibles au traitement traditionnel par la vitamine D sont susceptibles de réagir favorablement à l'administration du Calcitriol injectable. La marge thérapeutique du calcitriol est étroite; il faut donc déterminer soigneusement la dose quotidienne optimale pour chaque patient en augmentant graduellement la posologie jusqu'à ce que les paramètres biochimiques et les manifestations cliniques signalent une réaction satisfaisante (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Des doses excessives de calcitriol provoquent une hypercalcémie et une hypercalciurie; il convient donc d'évaluer la calcémie au moins 2 fois/semaine en début de traitement pendant la période d'ajustement posologique. Une chute des taux de phosphatase alcaline sérique peut indiquer une hypercalcémie imminente. En présence d'hypercalcémie, interrompre immédiatement la médication jusqu'à la normalisation de la calcémie, qui peut prendre plusieurs jours et même une semaine.

Le calcitriol devrait être administré avec prudence chez les patients sous digitaliques, car l'hypercalcémie chez ces derniers peut précipiter des arythmies cardiaques (voir **Interactions médicamenteuses**).

Pédiatrie

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

Allaitement

On ignore si le médicament passe dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et compte tenu du risque d'effets indésirables graves que le calcitriol pourrait poser chez les nourrissons nourris au sein, il convient de décider si l'on doit abandonner l'allaitement ou cesser le médicament, tout en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Interactions médicamenteuses

Chez les patients sous digitaliques, l'hypercalcémie peut précipiter des arythmies cardiaques. Bien que le mécanisme précis de cette interaction ne soit pas connu, les données indiquent qu'un traitement anticonvulsivant de long cours, en particulier avec de la diphenylhydantoïne et des barbituriques, peut entraver les activités vitaminiques D. Une légère augmentation de la posologie du calcitriol pourrait s'imposer chez les patients traités concurremment par ces substances.

Les antiacides renfermant du magnésium et le calcitriol ne devraient pas être administrés en concomitance, car leur utilisation conjointe pourrait contribuer à l'hypermagnésémie.

Les corticoïdes peuvent s'opposer aux effets des analogues de la vitamine D.

Épreuves de laboratoire

Pendant un traitement d'entretien avec le calcitriol, on doit évaluer périodiquement la calcémie, le phosphate inorganique sérique, la magnésémie, la phosphatase alcaline sérique ainsi que la calciurie et la phosphorurie dans les urines de 24 heures. Durant la phase initiale du traitement, on doit évaluer la calcémie et la phosphorurie plus souvent (au moins deux fois par semaine). Afin de permettre le dépistage précoce des calcifications ectopiques, on recommande de procéder périodiquement à des examens ophtalmologiques et à une évaluation radiologique des régions anatomiques suspectes.

Cancérogénèse

Aucune étude à long terme chez les animaux n'a été menée dans le but d'évaluer le pouvoir cancérogène du Calcitriol injectable.

Transplantation

Le taux de déperdition osseuse risque d'être excessif et pourrait s'établir à plus de 5 % par année durant la période immédiate suivant la transplantation. On n'a encore formulé aucune recommandation quant au traitement post-transplantation de la déperdition osseuse.

Ostéoporese ménopausique secondaire à une diminution du taux d'œstrogène

L'efficacité du médicament n'a pas été établie dans ce segment de la population.

Renseignements destinés 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

Les effets indésirables suivants ont été signalés en rapport avec le traitement avec le Calcitriol injectable :

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est l'hypercalcémie (chez 35 % des sujets après la 4^e semaine de traitement).

Les effets indésirables moins fréquents étaient les suivants : céphalée, nausées, vomissements, constipation, crampes abdominales, prurit, conjonctivite, agitation, douleurs aux extrémités, appréhension, polyurie, insomnie, transaminases sériques élevées (AST et ALT), phosphatase alcaline élevée, hypercalciurie, hypermagnésémie, hyperphosphatémie, valeurs élevées du nombre de lymphocytes, de l'hématocrite, du nombre de neutrophiles et de l'hémoglobine.

On a fait état de rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie. Parfois, on a observé au point d'injection une légère douleur et une rougeur localisée.

Les effets indésirables du Calcitriol injectable sont en général similaires 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 :

- Manifestations précoces :** faiblesse, céphalée, somnolence, nausées, arythmies cardiaques, soif excessive, vomissements, xérostomie, constipation, myalgie, ostéalgie et goût de métal.
- Manifestations tardives :** polyurie, polydipsie, anorexie, perte de poids, polyurie nocturne, conjonctivite (calcifiante), pancréatite, photophobie, rhinorrhée, prurit, hyperthermie, baisse de la libido, azote uréique sanguin élevé, albuminurie, hypercholestérolémie, transaminases sériques élevées (AST et ALT), calcification ectopique, hypertension, arythmies cardiaques et, en de rares occasions, psychose manifeste.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'administration de doses de Calcitriol injectable supérieures aux besoins quotidiens du patient peut causer de l'hypercalcémie, de l'hypercalciurie et de l'hyperphosphatémie. Par ailleurs, un apport phosphocalcique élevé conjointement avec des doses thérapeutiques de Calcitriol injectable peut provoquer des anomalies similaires. Chez les patients soumis à la dialyse, des concentrations élevées de calcium dans le bain de dialyse peuvent contribuer à l'hypercalcémie.

Traitement de l'hypercalcémie chez les patients soumis à l'hémodialyse

La thérapeutique générale de l'hypercalcémie (dépassant de plus de 1 mg/dL ou 0,25 mmol/L la limite supérieure de la gamme des valeurs normales) consiste à interrompre immédiatement le traitement avec le Calcitriol injectable, à instaurer un régime pauvre en calcium et à suspendre la prise de tout supplément calcique. Il convient aussi d'envisager de réduire la concentration de calcium dans le liquide de dialyse. On doit évaluer la calcémie et la phosphatémie quotidiennement jusqu'à l'obtention de valeurs normales. L'hypercalcémie disparaît souvent en deux à sept jours. Après normalisation de la calcémie, on pourra reprendre le traitement avec le Calcitriol injectable en diminuant la dose de 0,50 µg/jour par rapport à la posologie antérieure. Pendant cette période d'ajustement posologique et lors de toute augmentation subséquente de la posologie, il convient de surveiller attentivement la calcémie (par un dosage au moins deux fois par semaine).

Chez les patients dialysés, on peut corriger une hypercalcémie persistante ou grave par une dialyse contre un liquide exempt de calcium.

Traitement du surdosage accidentel

Le traitement du surdosage aigu accidentel avec le Calcitriol injectable devrait consister en l'apport de mesures d'appoint générales. On doit procéder à des ionogrammes sanguins sériés (de l'ion calcium surtout), mesurer le taux d'excrétion urinaire du calcium et évaluer les anomalies électrocardiographiques imputables à l'hypercalcémie. Ces contrôles sont d'une importance capitale chez les patients sous digitaliques. La suppression des suppléments calciques et un régime alimentaire pauvre en calcium sont également indiqués dans le cas de surdosage accidentel. Il est probablement inutile de prendre d'autres mesures vu la durée relativement courte de l'action pharmacologique du calcitriol. En présence, toutefois, d'une hypercalcémie persistante ou grave, on peut recourir à une gamme de mesures thérapeutiques équivalentes et le choix est fonction de la pathologie sous-jacente du patient. Elles comprennent entre autres l'emploi de médicaments comme les phosphates, les corticostéroïdes, les biphosphonates, la mithramycine, la calcitonine, les glucocorticoïdes et le nitrate de gallium, ainsi que la diurèse forcée dans les cas appropriés. On a également rapporté l'emploi de la dialyse péritonéale contre un liquide exempt de calcium.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

LA DOSE QUOTIDIENNE OPTIMALE DE CALCITRIOL DOIT ÊTRE DÉTERMINÉE SOIGNEUSEMENT POUR CHAQUE PATIENT.

L'efficacité d'un traitement par le Calcitriol injectable présuppose que chaque patient reçoit un apport calcique journalier suffisant. L'apport quotidien recommandé en calcium est de l'ordre de 1 g pour les adultes.

Pour s'assurer que chaque patient reçoive un apport quotidien adéquat en calcium, le médecin doit prescrire un supplément calcique ou indiquer au patient le mode d'alimentation approprié. Toutefois, en raison d'une amélioration de l'absorption de calcium au niveau du tube digestif, on pourra réduire ou même interrompre l'administration de suppléments calciques chez certains patients prenant du calcitriol.

La dose initiale recommandée du Calcitriol injectable est de 0,5 µg/jour (0,01 µg/kg) administré trois fois par semaine, à tous les deux jours. On peut administrer le Calcitriol injectable en une dose bolus par voie intraveineuse par le biais du cathéter à la fin de la séance d'hémodialyse. Si les paramètres biochimiques et les manifestations cliniques de la pathologie ne présentent pas une amélioration satisfaisante, on peut augmenter la posologie quotidienne de 0,25 µg à 0,50 µg à raison d'un intervalle de deux à quatre semaines. Pendant cette période d'ajustement, on doit évaluer les taux

de calcium et de phosphate sériques au moins deux fois par semaine, et si l'on note une hypercalcémie, on doit interrompre la médication sur-le-champ jusqu'à la normalisation de la calcémie. La plupart des patients subissant une hémodialyse répondent à des doses comprises entre 0,5 et 3,0 µg (0,01 à 0,05 µg/kg) trois fois par semaine.

COMPLÉMENT D'INFORMATION : Des schémas posologiques plus élevés ont été étudiés comme en fait foi la littérature médicale. Bien qu'il s'agisse d'essais cliniques menés en milieu universitaire et que ces essais aient été limités quant à la taille de l'échantillon, les résultats semblent indiquer que le médicament serait apte à corriger une hyperparathyroïdie secondaire. Des études cliniques visant à évaluer davantage un tel schéma posologique sont actuellement en cours.

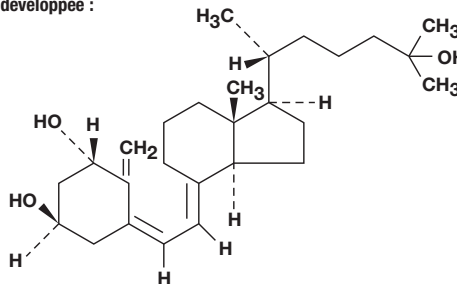
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom propre : Calcitriol

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₇H₄₄O₃

Masse moléculaire : 416,64

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.

COMPOSITION

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 µg
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 dibasique de sodium, phosphate anhydre et monobasique de sodium et monohydrate comme tampons et eau pour préparations injectables q.s. Le pH de la solution est d'environ 7. Elle ne contient aucun agent de conservation.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière, du gel ou de la chaleur excessive.

Comme pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où les solutions et le contenant le permettent, il faut examiner le Calcitriol injectable avant l'administration afin d'en vérifier la présence de particules ou l'altération de la couleur. Jeter toute portion inutilisée.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le Calcitriol injectable est présenté en ampoules ambres de 1 mL contenant 1 µg de calcitriol.

C730101 ampoules ambres de 1 mL, contenant 1 µg/mL, en boîtes de 10.

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.

Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724