

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} Calcitriol injectable USP

1 mcg/mL et 2 mcg/mL

Métabolite de la vitamine D₃

Stérile

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville (Ontario)
Canada
L4H 6R4

Date de révision :
Le 10 mars 2016

Numéro de contrôle : 192651

Table des matières

I^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	10
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ÉTUDES CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	22
III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

Pr CALCITRIOL INJECTABLE USP

1 mcg/mL et 2 mcg/mL

I^{re} PARTIE : 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 injectable / 1 mcg/mL et 2 mcg/mL	Édétate disodique, phosphate disodique anhydre, polysorbate 20, ascorbate de sodium, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CALCITRIOL INJECTABLE USP est indiqué pour :

- la prise en charge de l'hypocalcémie chez les patients sous dialyse rénale chronique.

Il a également été démontré que ce produit réduit, de façon significative, les taux élevés de l'hormone parathyroïde (PTH) chez un grand nombre de ces patients. La réduction du taux de PTH produit une amélioration de l'ostéodystrophie rénale.

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans) :

Les études cliniques portant sur le calcitriol ne comprenaient pas assez de sujets 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) :

Le profil d'innocuité et d'efficacité de CALCITRIOL INJECTABLE chez l'enfant n'a pas été établi.

CONTRE-INDICATIONS

CALCITRIOL INJECTABLE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent des antécédents d'hypersensibilité à la vitamine D ou à ses analogues et dérivés;
- Chez les patients souffrant d'hypercalcémie ou d'intoxication confirmée à la vitamine D;

- Chez les patients qui présentent 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 ET CONDITIONNEMENT** de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme CALCITRIOL INJECTABLE est un dérivé puissant du cholécalciférol ayant des effets importants sur l'absorption intestinale du calcium alimentaire et des phosphates inorganiques, il ne faut pas l'utiliser en association avec d'autres préparations de vitamine D ou de ses dérivés et ce, pour éviter des effets additifs et l'hypercalcémie.

On ne doit envisager un traitement par CALCITRIOL INJECTABLE que si l'on dispose des installations de laboratoire adéquates pour permettre la surveillance des paramètres biochimiques du sang et des urines. Une surdose de vitamine D, quelle qu'en soit la forme, est dangereuse. Au cours du traitement par CACITRIOL INJECTABLE, une hypercalcémie progressive peut apparaître, soit à cause d'une réponse exagérée du patient au produit, soit à cause d'un surdosage, et s'aggraver au point d'exiger une intervention 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 s'avérer utile de procéder à une évaluation radiologique des régions anatomiques à risque pour dépister ces anomalies au stade 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'utilisation d'une solution de dialyse dont la teneur en calcium est égale ou supérieure à 7 mg % ainsi que la prise excessive de calcium peuvent se traduire par de fréquents épisodes d'hypercalcémie.

Pour maîtriser les taux sériques de phosphore et 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 patients sous 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 traditionnelle, sont susceptibles de répondre au traitement par CALCITRIOL INJECTABLE. En raison de 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 résultats recherchés soient obtenus et confirmés par les paramètres biochimiques et les manifestations cliniques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Un surdosage de calcitriol entraînera l'hypercalcémie et l'hypercalciurie, d'où la nécessité de 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.

On doit user d'une très grande prudence lorsqu'on administre Calcitriol injectable à des patients recevant des digitaliques, car l'hypercalcémie peut provoquer des arythmies cardiaques chez ces patients (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir **TOXICOLOGIE, Mutagenèse et carcinogène**

Populations particulières

Femmes enceintes

On a signalé que le calcitriol avait un effet tératogène après son 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.

Après l'administration de doses pouvant atteindre 0,45 mcg/kg dans les études de tératogénèse menées chez les rats, aucun potentiel de tératogénèse n'a été observé.

Aucune étude adéquate avec groupe témoin n'a été effectuée chez les femmes enceintes. Par conséquent, chez ces dernières, on ne doit utiliser 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. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et que le calcitriol comporte le risque de provoquer des réactions indésirables 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)

Le profil d'innocuité et d'efficacité de CALCITRIOL INJECTABLE chez les enfants de moins de 18 ans n'a pas été établi.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus ayant participé aux études cliniques sur le calcitriol n'est pas suffisant pour déterminer si ces derniers répondent différemment au traitement que les sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques signalées ne font pas état de différences entre la réponse au traitement des personnes âgées et des sujets plus jeunes. En général, on doit user de

prudence dans le choix de la dose à administrer aux personnes âgées, la dose devant se situer dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique étant donné la fréquence plus élevée de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Au cours du traitement d'entretien par CALCITRIOL INJECTABLE, 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 urinaires sur 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 pour permettre de déceler au stade précoce tout signe de calcification.

L'ostéopathie adynamique est possible si les taux de PTH sont abaissés à des valeurs anormales. Si aucune biopsie n'est dictée par d'autres motifs diagnostiques, les taux de PTH peuvent être utilisés pour indiquer la vitesse du renouvellement osseux. Chez les patients traités par CALCITRIOL INJECTABLE, il faut réduire la dose de calcitriol ou interrompre le traitement 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). L'arrêt du traitement par CALCITRIOL INJECTABLE peut entraîner un effet de rebond; il est donc recommandé de réduire graduellement la dose à une dose d'entretien.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées au cours du traitement par CALCITRIOL INJECTABLE.

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

Voici les effets indésirables les moins souvent signalés : céphalées, nausées, vomissements, constipation, crampes abdominales, prurit, conjonctivite, agitation, douleurs des extrémités, appréhension, polyurie, insomnie, élévation des taux d'AST (SGOT : sérum glutamo-oxalacétique transaminase et/ou d'ALT (SGPT : sérum glutamopyruvique transaminase), élévation des taux de phosphatase alcaline, hypercalciurie, hypermagnésiémie, hyperphosphatémie, augmentation des taux de lymphocytes, de neutrophiles et d'hémoglobine et hausse de l'hématocrite.

Les effets indésirables du calcitriol sont, en règle générale, semblables à ceux associés à un apport excessif en vitamine D. Les signes et symptômes précoces et tardifs, consécutifs à l'intoxication par la vitamine D et à l'hypercalcémie, sont énumérés ci-dessous :

Signes et symptômes précoces

Asthénie, céphalées, somnolence, nausées, arythmies cardiaques, soif excessive, vomissements, sécheresse de la bouche, constipation, myalgies, douleurs osseuses, dysgueusie, diminution de l'appétit, douleurs abdominales et dyspepsie.

Signes et symptômes tardifs

Polyurie, polydipsie, diminution de l'appétit, perte de poids, nycturie, conjonctivite (calcaire), pancréatite, photophobie, rhinorrhée, prurit, hyperthermie, baisse de la libido, élévation du taux d'azote uréique du sang (BUN), albuminurie, hypercholestérolémie, élévation des taux de l'AST (SGOT) et de l'ALT (SGPT), calcinose, hypertension, arythmies cardiaques, dystrophie musculosquelettique, perturbations sensorielles, déshydratation, apathie, infections des voies urinaires et, rarement, psychose manifeste.

Réactions indésirables du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions médicamenteuses indésirables tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et faire l'approximation des taux.

Le calcitriol a été étudié chez 20 patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous 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 trois fois par semaine, après la dialyse, sur une période de traitement de 4 à 8 semaines. Les doses étaient ajustées pour chaque patient en fonction du taux sérique de calcium total.

Résultats hématologiques et biochimiques cliniques anormaux

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

Réactions médicamenteuses indésirables 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 réactions indésirables survenues chez les patients (n = 485) qui avaient été répartis au hasard pour recevoir le calcitriol dans le cadre de sept études cliniques menées après la commercialisation sont résumés ci-dessous (**Tableau 1**).

Tableau 1. Résumé des réactions indésirables survenues chez les patients recevant du calcitriol dans les études cliniques 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 1** présente un aperçu du potentiel d'interactions médicamenteuses en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction anticipée.

Tableau 1 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre	Réf.	Effet	Observation clinique
Anticonvulsivants (ex. : diphénylhydantoïne et barbituriques)	T	Ils augmentent l'élimination du calcitriol et diminuent son effet	Il peut être nécessaire d'augmenter légèrement la dose de calcitriol chez les patients recevant un anticonvulsivant.
Corticostéroïdes	T	Ils peuvent annuler les effets des analogues de la vitamine	La prise concomitante de corticostéroïdes peut aggraver l'ostéopathie et la démérialisation osseuse.
Digitaliques	T	Augmentation possible des effets toxiques des digitaliques	Chez les patients recevant des digitaliques, l'hypercalcémie peut provoquer des arythmies cardiaques.
Préparations à base de magnésium (ex : antiacides)	T	Augmentation de l'absorption intestinale du magnésium	On ne doit pas employer simultanément un antiacide à base de magnésium et le calcitriol, car une hypermagnésémie pourrait en résulter.
Diurétiques thiazidiques	T	Augmentation du risque d'hypercalcémie	Les diurétiques thiazidiques agissent sur le tube distal et inhibent la réabsorption du sodium et du potassium, ce qui stimule la réabsorption du calcium, produisant ainsi une augmentation du taux 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.

Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **CALCITRIOL INJECTABLE USP doit être administré par voie intraveineuse seulement.**
- **La dose optimale de CALCITRIOL INJECTABLE USP doit être déterminée avec soin pour chaque patient.**

- Le traitement par le calcitriol 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 assurer l'apport quotidien suffisant en calcium de chaque patient, le médecin doit prescrire au patient un supplément de calcium ou lui indiquer les mesures diététiques appropriées à prendre. Toutefois, comme le calcitriol améliore l'absorption gastro-intestinale du calcium, il se peut que certains patients ne nécessitent qu'un faible apport en calcium ou qu'aucun supplément ne soit requis.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée de CALCITRIOL INJECTABLE USP est de 0,5 mcg (0,01 mcg/kg) trois fois par semaine, c'est-à-dire tous les deux jours. En l'absence d'une réponse satisfaisante en ce qui concerne les paramètres biochimiques et les manifestations cliniques, on peut augmenter la dose de 0,25 à 0,50 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. En présence d'hypercalcémie ou d'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 CALCITRIOL INJECTABLE USP avec une dose plus faible. Il se peut qu'il soit nécessaire de réduire la dose en raison de la diminution des taux de PTH. Par conséquent, l'ajustement de la dose sera fait 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 à 0,05 mcg/kg) trois fois par semaine.

Administration

On peut administrer la dose de CALCITRIOL INJECTABLE USP par bolus intraveineux dans le cathéter, à la fin d'une hémodialyse.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage suspecté, veuillez communiquer avec le Centre antipoison de votre région.

L'administration de CALCITRIOL INJECTABLE USP à des doses supérieures aux besoins quotidiens requis 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 USP, peut provoquer des perturbations similaires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). 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 à interrompre immédiatement le traitement par le calcitriol, à instaurer un régime hypocalcémique et à arrêter les suppléments en 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 CALCITRIOL INJECTABLE à une dose inférieure de 0,5 mcg à la dose précédente. Il faut 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 par une dialyse effectuée avec une solution exempte de calcium.

Traitement d'un surdosage accidentel

Le traitement d'un surdosage accidentel aigu avec CALCITRIOL INJECTABLE USP consiste à mettre en application des mesures d'appoint générales. On procédera également à des dosages en série d'électrolytes sériques (en particulier l'ion calcium), à la mesure du taux d'excrétion urinaire de calcium et à l'évaluation des anomalies électrocardiographiques due à l'hypercalcémie. Ces analyses sont d'une importance décisive chez les patients recevant des digitaliques. La suppression des suppléments en 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 serait probablement inutile de prendre d'autres mesures. Cependant, en présence d'une hypercalcémie persistante ou marquée, on peut envisager le recours à d'autres modalités thérapeutiques, selon l'état du patient, y compris l'administration de phosphates, de corticostéroïdes, de diphosphonates, de mithramycine, de calcitonine, de glucocorticoïdes ou de nitrate de gallium ainsi qu'une chasse hydrique (diurèse forcée à l'aide d'une solution saline). On signale également l'utilisation d'une 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'homéostasie phosphocalcique.

Le calcitriol stimule le transport intestinal du calcium. Le transport actif du calcium se produit principalement dans le duodénum. Bien qu'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 fixatrice spécifique du calcium, qui est stimulée par le calcitriol, intervient 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 nouvelles protéines lesquelles contribuent vraisemblablement au transport du calcium.

Le calcitriol agit 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 extracellulaire 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 l'hormone parathyroïde, active la résorption du calcium; dans les reins, il accroît la réabsorption tubulaire du calcium.

Le calcitriol stimule la résorption osseuse et mobilise ainsi le calcium pour son utilisation dans la circulation sanguine, en l'absence d'un apport alimentaire en calcium. Il exerce en cela un effet analogue à celui de la vitamine D pour le maintien du taux plasmatique du calcium et du 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 rénale du calcium. D'après des études récentes menées chez des animaux parathyroïdectomisés, le calcitriol exerce une action directe sur le tube contourné proximal par la régulation de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes. Les données dont on dispose permettent de croire que le calcitriol peut influencer sur la sécrétion de PTH par son effet direct sur les glandes parathyroïdes et intervenir dans la régulation de la synthèse et / ou de la sécrétion de PTH.

Pharmacodynamique

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 doit être métabolisée par le foie et le rein avant de pouvoir exercer pleinement son action sur les tissus cibles. La transformation initiale 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 pour produire 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 que le calcitriol agit également sur les reins et les glandes parathyroïdes. Le calcitriol est la forme de la vitamine D₃ la plus active connue pour stimuler le transport intestinal du calcium.

Pharmacocinétique

Absorption

Ne s'applique pas, car CALCITRIOL INJECTABLE USP est administré par injection.

Distribution

Injecté en bolus, le calcitriol devient rapidement utilisable dans le sang. On sait que le sang transporte des métabolites de la vitamine D liés à des α_2 globulines spécifiques. L'activité pharmacologique d'une dose de calcitriol dure de 3 à 5 jours.

Métabolisme

On observe que le calcitriol subit deux transformations métaboliques, soit en 1,24,25-(OH)₃ D₃, soit en acide calcitroïque.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C; toutefois, une brève exposition à une température pouvant atteindre 40 °C n'altère pas le produit. Ce produit craint la lumière, la chaleur excessive et le gel.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRE

Si la nature de la solution et du contenant le permet, les solutions parentérales doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant leur administration pour vérifier l'absence de particules et de décoloration.

Jeter toute portion non utilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

CALCITRIOL INJECTABLE USP est présenté sous forme de solution aqueuse limpide, stérile et isotonique pour injection intraveineuse.

Chaque ampoule de 1 mL contient :

Calcitriol	1 ou 2 mcg
Édétate sodique (stabilisant)	1,11 mg
Ascorbate de sodium (stabilisant)	10 mg
Polysorbate 20	4 mg
Chlorure de sodium	1,5 mg

Du phosphate disodique anhydre et du phosphate monosodique monohydraté sont ajoutés comme tampons. La solution a un pH approximatif de 7 et ne renferme aucun agent de conservation.

Présentation

CALCITRIOL INJECTABLE USP est présenté en ampoules de 1 mL renfermant 1 ou 2 mcg de calcitriol.

II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

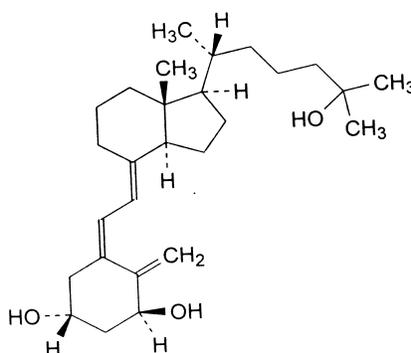
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : calcitriol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₇H₄₄O₃, 416,64 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le calcitriol est une poudre cristalline blanche, légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle et relativement insoluble dans l'eau. Son point de fusion varie entre 111 et 115 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspect démographique et devis de l'étude

Tableau 2. Résumé des données démographiques : études cliniques portant sur la prise en charge de l'hypocalcémie chez des patients sous dialyse rénale chronique					
N° de l'étude	Devis 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 1,0 mcg, 3 fois par semaine après la dialyse Augmentation de la dose : chaque semaine, par paliers de 0,25 à 0,50 mcg Dose maximale : 1,75 à 4,0 mcg, 3 fois par semaine après la dialyse Aucun groupe de comparaison : chaque patient est son propre témoin Par voie intraveineuse Période 1 : avant le traitement (3 sem.) ¹ Période 2 : traitement (4 à 8 sem.) ² Période 3 : après le traitement (3 sem.) ¹	20	48,3 ans (21 à 67)	Sexe : 55/45 Race : 75/25

¹Aucun traitement par la vitamine D.

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

Définitions : H/F = Homme / Femme; N/B = Noir / Blanc

Résultats des études

L'étude numéro 1 a porté sur l'innocuité et l'efficacité du calcitriol 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 du 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. Une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux sérique total (Ca_T) de l'ordre de $1,7 \pm 0,2$ mcg/dL a été observée 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 l'hormone parathyroïde (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, le calcitriol est absorbé rapidement dans l'intestin. On sait que le sang transporte des métabolites de la vitamine D liés à des alpha₂ globulines spécifiques.

Les patients atteints d'urémie peuvent présenter une résistance à la vitamine D à cause de l'incapacité des reins de convertir adéquatement 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 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non soumis à la dialyse rénale.

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 patients 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 3**.

Tableau 3.		
Toxicité aiguë du calcitriol chez la souris et le rat		
Doses létales médianes		
Espèce	Voie	DL₅₀ mcg/kg
Souris	Intrapéritonéale	1 900
	Orale	1 350
	Sous-cutanée	145
Rat	Sous-cutanée	66
Définition : DL ₅₀ = Dose létale qui a tué 50 % des animaux		

Les principaux signes d'intoxication comprennent une diminution de la sécrétion lacrymale, l'ataxie, une baisse de la température corporelle et la somnolence.

Toxicité subaiguë

Rats

On a administré des doses orales de calcitriol à des rats nouveau-nés 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 de chaque sexe. Cinq témoins, quatre rats ayant reçu la dose faible, deux ayant reçu la dose moyenne et quinze ayant reçu la dose élevée sont morts au cours du traitement de 2 semaines. Certains décès ont été attribués à des erreurs de dosage, mais pour le groupe traité avec

la dose la plus élevée, plus de la moitié des décès étaient liés au médicament. Six autres rats ayant reçu la dose élevée ont succombé au cours de la période de rétablissement de 7 semaines. La mortalité attribuable au médicament résultait de calcifications métastatiques seules ou associées au stress du sevrage.

Un grand nombre des rats qui avaient reçu la dose élevée étaient sensiblement 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'intérieur et leurs taux sériques étaient supérieurs à ceux 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 lésion histologique la plus fréquente était la néphrocalcinose.

Aucun signe d'intoxication notable n'a été observé dans le groupe de rats ayant reçu la dose la plus faible au cours de l'examen effectué peu après l'administration de la dose finale, mais trois des huit animaux de ce groupe, examinés au bout de la période de rétablissement de 7 semaines présentaient une calcification rénale minime. Ces effets sont considérés comme entièrement attribuables à la provocation d'une hypercalcémie chez des animaux qui préalablement étaient normocalcémiques.

Des rats nouveau-nés ont reçu du calcitriol par voie intramusculaire une fois par jour pendant 14 à 16 jours consécutifs, à raison de 0, de 0,13, de 0,38 et de 1,28 mcg/kg/jour, chaque dose étant administrée à 15 rats de chaque sexe. 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 ayant reçu la dose élevée sont morts pendant la période de traitement de deux semaines; six autres rats ayant reçu la dose moyenne et sept ayant reçu la dose élevée sont morts au cours de la période de rétablissement. Les décès liés au médicament résultaient de calcifications métastatiques ou d'une nécrose des tubules rénaux.

Certains des animaux ayant reçu la dose la plus élevée, soit 1,28 mcg/kg/jour, présentaient des plaques blanches sous-cutanées sur la tête et leurs pattes étaient tournées vers l'intérieur. Le poids moyen des mâles de tous les groupes était significativement inférieur à celui des témoins, tandis que les taux sériques de calcium étaient élevés chez tous les animaux à qui le calcitriol avait été administré.

Les modifications macroscopiques anatomopathologiques comprenaient des taches blanches en stries à la surface du foie, du cœur et du diaphragme. Les calcifications métastatiques constituaient la principale lésion histologique liée au traitement, observée dans tous les groupes. On a également noté de façon constante une néphrocalcinose, une minéralisation du tissu gastrique et un dépôt de calcium dans le cœur, l'aorte et l'appareil respiratoire. Les dépôts résiduels de calcium étaient en général moins importants dans les tissus des animaux en voie de rétablissement.

L'injection intramusculaire du calcitriol a été effectuée à d'autres rats, 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 de chaque sexe. La dose de 0,64 mcg/kg/jour a provoqué la mort de six rats pendant l'étude.

Des signes évidents d'intoxication ont été observés aux doses de 0,13 et de 0,64 mcg/kg/jour, incluant une difficulté à respirer, une réduction de l'activité motrice, des opacités cornéennes, une diminution de la défécation et une élévation des taux sériques de calcium.

La dose de 0,64 mcg/kg/jour a provoqué une élévation du taux d'azote uréique du sang (BUN) et une baisse du taux sérique des protéines totales et du potassium, ainsi qu'une réduction du poids corporel et de la consommation de la 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 gastriques et du gros intestin 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 du thymus était attribuable à un degré élevé de stress résultant d'un affaiblissement, voire même de perturbations électrolytiques graves. Les capacités cornéennes notées n'étaient pas, selon les auteurs, liées au médicament. La dose maximale tolérée était de 0,03 mcg/kg/jour dans cette étude.

Le calcitriol a été administré à des rats immatures, 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 0,20 mcg/kg/jour. Chaque dose a été administrée à 10 rats de chaque sexe. Aucun signe d'intoxication liée au calcitriol n'a été noté. On a déterminé que la dose « sans effet » était, chez ces animaux, de 0,20 mcg/kg/jour.

Chiens

Des injections intramusculaires ont été effectuées à des chiens 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 alimentaire. Aux deux doses les plus élevées, à savoir 0,06 et 0,21 mcg/kg/jour, on a noté une élévation significative des taux sériques de calcium, mais aucune des doses administrées n'a provoqué de calcifications observables. On considère donc que la dose maximale tolérée était de 0,02 mcg/kg/jour dans cette étude.

Mutagenèse et carcinogénèse

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 pour évaluer le potentiel carcinogène du calcitriol.

Reproduction et tératologie

Fécondité et capacité de reproduction générale

Le calcitriol a été administré par voie orale à des rats mâles pendant 60 jours avant l'accouplement et à des rats femelles (24 par dose) 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 de 0, de 0,002, de 0,08 et de 0,30 mcg/kg/jour ont été utilisées. Aucun effet indésirable n'a été noté 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 0,30 mcg/kg/jour, le calcitriol n'a exercé aucun effet indésirable ni sur les paramètres de la reproduction, ni sur la progéniture elle-même.

Tératologie

Le calcitriol a été administré par voie orale à des rates gravides 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 0,30 mcg/kg/jour. Chaque dose a été administrée à 20 animaux. On a compté le nombre de fœtus et de sites d'implantation et de résorption. Les fœtus ont été pesés et examinés pour tout signe d'anomalies externes. Un tiers des fœtus de chaque portée a été examiné pour toute présence d'anomalies viscérales; deux tiers des fœtus de chaque portée ont été soumis à une évaluation du squelette.

Un ralentissement significatif du gain pondéral a été observé 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 indésirables 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 gestation, à raison de 0, de 0,02, de 0,08 et de 0,30 mcg/kg/jour chez 31, 16, 15 et 16 lapins, respectivement. On a relevé le nombre de lapereaux vivants ou morts, de sites de résorption et d'implantation et de corps jaunes. Les fœtus ont été examinés pour tout signe d'anomalies externes, puis disséqués pour vérifier s'ils présentaient des anomalies viscérales. Enfin, ils ont été soumis à une évaluation du squelette.

Les femelles qui avaient reçu des doses élevées présentaient une perte pondérale notable; trois d'entre elles sont mortes dont deux par suite d'une hypervitaminose D évidente. De plus, le nombre moyen de chaque portée était réduit et la fréquence des résorptions a augmenté chez les femelles ayant reçu des doses élevées. Bien que non significative sur le plan statistique, ces changements représentaient aux yeux des auteurs une incidence biologique importante. Le pourcentage de petits viables ayant survécu après 24 heures d'incubation était nettement plus faible chez les petits ayant reçu la dose la plus élevée; dans ce groupe, une légère diminution du poids moyen des fœtus a été observé. Bien que la fréquence globale des anomalies externes, viscérales et squelettiques se soit avérée comparable entre tous les groupes, une portée entière dans chacun des groupes ayant reçu des doses de 0,08 et de 0,30 mcg/kg présentait des malformations externes multiples. Parmi ces malformations, citons 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, 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 de portées atteintes et l'absence de relation dose-effet claire et de signification statistique empêchaient de corroborer avec certitude un lien entre les anomalies observées et l'administration du calcitriol, on ne pouvait néanmoins en exclure la possibilité.

Études périnatale et postnatales

Le calcitriol a été administré par voie orale (20/dose) à des rates gravides du 15^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour de la lactation. Les doses utilisées étaient de l'ordre de 0, de 0,02, de 0,08 et de 0,30 mcg/kg/jour. On a noté une hypercalcémie et une hypophosphatémie chez les femelles ayant reçu les doses de 0,08 et de 0,30 mcg/kg/jour. Les taux sériques prélevés chez les ratons au 21^e jour après leur naissance étaient trop élevés dans les groupes ayant reçu la dose moyenne et la dose forte. À part ces constatations, aucun effet indésirable sur la reproduction ou la croissance et la survie des ratons n'a été observé, quelle que soit la dose utilisée.

Études spéciales

Étude sur l'irritation veineuse

Des lapins ont reçu une injection intraveineuse de 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, 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, Hadda JG. Vitamin D current concepts. *Metabolism* 1973;22:507.
4. Brickman AS, Hartenbower DL, Norman AW, Coburn JW. Actions of 1,25-dihydroxyvitamin 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, 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, 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, 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, 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, Stanbury SW. 1,25-dihydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism. *Lancet* 1977;55-59.
11. Delmez JA, Dougan CS, Gearing BK, Rothstein M, Windus DW, Rapp N, 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, DeLuca HF. 1,25-dihydroxy-vitamin D in biological fluids: a simplified and sensitive assay. *Science* 1976;193:1021-1023.
13. Fisher JA, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, DeLuca HF. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol in renal osteodystrophy. *Can Med Assoc J* 1975;112:190-195.
24. Sinha TK, DeLuca HF, 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, 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, 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, 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, Sorensen AWS. Controlled trial of 1-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet* 1976;1:1044-1047.
29. Trachtman H, 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, 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, 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, Katirzoglou A. Treatment of renal osteodystrophy with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Can Med Assoc J* 1981;124:577-583.
33. Weber JC, Pons U, Kodicek E. The localization of 1,25-dihydroxycholecalciferol in bone cell nuclei of rachitic chicks. *Biochem J* 1971;125:147-153.
34. Winterborn MH, Mace PJ, Heath DA, White RHR. Impairment of renal function in patients on 1-hydroxycholecalciferol. *Lancet* 1978;2:150-151.
35. Wong RG, Norman AW, Reddy CR, 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. Calcijex[®], monographie de produit, AbbVie Corporation. Date de révision : le 29 août 2014 (Numéro de contrôle 174744).

III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CALCITRIOL INJECTABLE USP

Le présent dépliant constitue la troisième partie de la « monographie de produit » publiée suite à l'approbation obtenue pour la vente de CALCITRIOL INJECTABLE USP au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez noter que ce dépliant ne présente qu'un résumé du produit et ne fournit pas des renseignements complets concernant CALCITRIOL INJECTABLE USP. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament ?

Pour la prise en charge de l'hypocalcémie (faibles taux de calcium) chez les patients sous dialyse rénale chronique.

Comment ce médicament agit-il ?

CALCITRIOL INJECTABLE USP aide à réguler le taux de calcium dans le sang.

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

On ne doit pas utiliser CALCITRIOL INJECTABLE USP dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au calcitriol, à la vitamine D ou à ses analogues et dérivés, ou à tout ingrédient non médicinal contenu dans CALCITRIOL INJECTABLE USP
- Si vous présentez des taux élevés de calcium (hypercalcémie)
- Si vous présentez un taux élevé de vitamine D (intoxication à la vitamine D)

Ingrédient médicinal :

Le calcitriol

Ingrédients non médicinaux importants :

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

Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter la 1^{re} partie de la monographie du produit.

Formes posologiques :

CALCITRIOL INJECTABLE USP est présenté en ampoules de 1 mL renfermant 1 mcg ou 2 mcg de calcitriol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser CALCITRIOL INJECTABLE USP, vous devez en parler avec votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à la vitamine D ou à tout ingrédient contenu dans CALCITRIOL INJECTABLE

USP

- Si vous prenez des digitaliques
- Si vous êtes une femme enceinte ou une femme qui allaite
- Si vous prenez d'autres préparations de la vitamine D ou ses dérivés

Le profil d'innocuité et d'efficacité de CALCITRIOL INJECTABLE USP chez les enfants de moins de 18 ans n'a pas été établi.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec CALCITRIOL INJECTABLE USP sont les suivants :

- les digitaliques
- les anticonvulsivants (ex. : diphénylhydantoïne et barbituriques)
- les antiacides à base de magnésium
- les corticostéroïdes
- les diurétiques thiazidiques (ex. : hydrochlorothiazide)

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

L'efficacité de CALCITRIOL INJECTABLE USP dépend d'un apport quotidien suffisant en calcium chez chaque patient.

Pour s'assurer que chaque patient reçoive un apport quotidien suffisant en calcium, le médecin peut soit lui prescrire un supplément de calcium, soit lui indiquer les mesures diététiques appropriées 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 devriez aussi prendre la dose quotidienne prescrite de calcium et suivre les directives relatives à votre alimentation et à la consommation de suppléments alimentaires.

Surdose :

Si vous croyez avoir reçu une dose de CALCITRIOL INJECTABLE USP supérieure à celle que vous auriez dû recevoir, parlez-en à votre médecin ou à une infirmière ou communiquez avec un centre antipoison.

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

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

L'effet secondaire le plus fréquent de CALCITRIOL INJECTABLE USP est l'hypercalcémie (taux élevés de calcium).

Symptômes précoces d'hypercalcémie et d'intoxication à la vitamine (apparaissant dans les premiers mois d'utilisation du

médicament) : faiblesse, maux de tête, somnolence, nausées, rythme cardiaque irrégulier, soif excessive, vomissements, bouche sèche, constipation, douleurs abdominales, perte d'appétit, malaises ou sensation désagréable dans le haut de l'abdomen, douleurs musculaires, douleurs osseuses et goût métallique. Symptômes tardifs (avec l'usage continu [chronique] du médicament) : excès de protéine dans l'urine, perte d'appétit, sentiment d'indifférence ou manque d'émotivité, rythme cardiaque anormal, enflure ou infection près de votre paupière, baisse de la libido, déshydratation / insuffisance d'eau dans le corps, changements anormaux dans le développement des os et des muscles, dépôts de sels de calcium dans les tissus, concentrations excessives d'azote dans l'urine, valeurs élevées révélées par les analyses de la fonction hépatique, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, sensation de chaleur, excès de calcium dans les reins, nécessité d'uriner la nuit, inflammation du pancréas, photosensibilité, soif excessive, besoin accru d'uriner, démangeaisons, perte de contact avec la réalité, écoulement nasal, changements de sensations, y compris la douleur, le toucher, la pression et la température, 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.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Étourdissements		✓	
Faiblesse		✓	
Bouche sèche		✓	
Augmentation de la soif		✓	
Diminution de la production d'urine		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de CALCITRIOL INJECTABLE USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

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 en cas d'effet grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Taux élevé de calcium dans le sang		✓
Peu fréquent	Réactions allergiques, telles que :		✓
	Urticaire		✓
	Difficulté à respirer		✓
	Chute rapide de la tension artérielle		✓
	Déshydratation, telle que :		✓
	Sensation de tête légère		✓

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 30 °C. Ce produit craint la lumière, la chaleur excessive et le gel.

DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les réactions indésirables soupçonnées associées à l'utilisation d'un produit de santé auprès du Programme Canada Vigilance par l'une des 3 modalités suivantes :

En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffect

Par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur (sans frais) 1-866-678-6789, ou
- par la poste :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada en cliquant sur www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir le présent document, y compris la copie intégrale de la monographie du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en cliquant sur :

<http://www.sterimaxinc.com>

Ou en communiquant avec SteriMax Inc., le promoteur du produit, au : 1-800-881-3550

Ce dépliant a été préparé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 18 février 2016