

Royaldee

Composition

Principes actifs

Calcifédiol sous la forme de calcifédiol monohydraté

Excipients

3.944 mg d'éthanol par capsule molle, phosphate disodique (correspondant à 0.3 mg de sodium par capsule molle), sorbitol liquide partiellement déshydraté (correspondant à 18 mg de sorbitol par capsule molle), paraffine solide, monostéarate de glycérol 40-55, paraffine liquide, hypromellose, macrogolglycérides lauriques, butylhydroxytoluène, amidon hydroxypropylé, carraghénane, bleu brillant FCF, dioxyde de titane, eau purifiée, alcool isopropylique, propylèneglycol

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Capsule molle à libération prolongée de 30 µg de calcifédiol sous la forme de calcifédiol monohydraté : capsule molle bleue et ovale portant l'inscription « O » en blanc

Indications/Possibilités d'emploi

Royaldee est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique (IRC) au stade 3 ou 4 et présentant des valeurs sériques de 25-hydroxyvitamine D <30 ng/ml.

Posologie/Mode d'emploi

La prise de Royaldee doit avoir lieu une fois par jour avant le coucher, la dose initiale étant de 30 µg. Avant le début du traitement, le calcium sérique doit être inférieur à 2.45 mmol/l (9,8 mg/dl) et le phosphate sérique inférieur à 1.78 mmol/l (5,5 mg/dl) (voir « Mises en garde et précautions »).

Ajustement de la posologie / titration

Après environ 3 mois, la dose doit être augmentée à 60 µg une fois par jour avant le coucher si la parathormone (PTH) intacte reste supérieure à la plage thérapeutique souhaitée. Avant la titration d'une dose plus élevée, le calcium sérique doit être inférieur à 2.45 mmol/l (9,8 mg/dl), le phosphate sérique inférieur à 1.78 mmol/l (5,5 mg/dl) et la 25-hydroxyvitamine D sérique inférieure à 250 nmol/l (100 ng/ml).

Traitement d'entretien

La dose d'entretien de Rayaldee doit viser à obtenir des concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D entre 75 et 250 nmol/l (entre 30 et 100 ng/ml), des concentrations de PTH intacte comprises dans la plage thérapeutique souhaitée, un calcium sérique dans la normale et un phosphate sérique inférieur à 1.78 mmol/l (5,5 mg/dl).

Les concentrations sériques de calcium, de phosphate, de 25-hydroxyvitamine D et de PTH intacte doivent être contrôlées 3 mois au plus tard après le début du traitement, ou après un ajustement de la posologie, et tous les 6 à 12 mois au moins.

Il faut arrêter la prise si la PTH intacte se situe continuellement à un niveau anormalement bas, afin de diminuer le risque d'ostéopathie adynamique (voir « Mises en garde et précautions ») ; si le calcium sérique se situe continuellement au-dessus de la normale, afin d'éviter les risques liés à une hypercalcémie (voir « Mises en garde et précautions ») ; ou si la 25-hydroxyvitamine D sérique se situe continuellement au-dessus de 250 nmol/l (100 ng/ml). Le traitement devra être poursuivi à une posologie moindre une fois que les valeurs sanguines se seront normalisées.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Il n'existe aucune donnée.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Les recommandations posologiques se réfèrent à des patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse. Lors de l'évaluation des sous-groupes, aucune différence n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance rénale chronique au stade 3 et les patients au stade 4. Les critères d'évaluation concernant la sécurité dans ces deux sous-groupes étaient comparables.

Les patients présentant une IRC de stade 5, ainsi que les patients sous traitement par dialyse n'ont pas été étudiés. Il n'est pas recommandé d'utiliser Rayaldee chez ces patients.

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Dans les études cliniques de phase III contrôlées par placebo menées sur Rayaldee, 63% de l'ensemble des patients avaient ≥ 65 ans et 22% avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale entre les participants à l'étude de plus de 65 ans et les participants à l'étude plus jeunes n'a été observée concernant la sécurité et l'efficacité de Rayaldee.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Rayaldee chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans ne sont actuellement pas établies. Il n'existe aucune donnée.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

Mises en garde et précautions

Hypercalcémie et hyperphosphatémie

Pendant le traitement par Rayaldee, une hypercalcémie peut survenir (voir « Effets indésirables »). Une hypercalcémie aiguë peut augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque et de crises d'épilepsie. Une hypercalcémie chronique peut entraîner une calcification vasculaire généralisée et une calcification d'autres tissus mous. Une hypercalcémie sévère peut nécessiter un traitement d'urgence.

Une hypercalcémie peut être aggravée par l'administration concomitante de doses élevées de préparations contenant du calcium, de diurétiques thiazidiques ou d'autres préparations à base de vitamine D. Dans ces conditions, une surveillance étroite du calcium sérique et des ajustements de la dose de Rayaldee peuvent être nécessaires. En outre, l'absorption élevée de calcium associée à la prise de préparations à base de vitamine D peut entraîner une hypercalciurie. Les patients présentant des antécédents d'hypercalcémie avant le début du traitement par Rayaldee doivent être contrôlés encore plus fréquemment pendant la thérapie à la recherche d'une éventuelle hypercalcémie.

Il convient d'expliquer aux patients les symptômes d'une élévation du calcium sérique, qui comprennent une sensation de fatigue, une capacité de réflexion limitée, une diminution de l'appétit, des nausées, des vomissements, de la constipation, une sensation de soif accrue, une envie d'uriner accrue et une perte de poids.

Une augmentation de l'apport en phosphate, associée à la prise de préparations à base de vitamine D, peut entraîner une hyperphosphatémie.

Les patients présentant des antécédents d'hyperphosphatémie avant le début du traitement par Rayaldee doivent être contrôlés encore plus fréquemment pendant la thérapie à la recherche d'une éventuelle hyperphosphatémie.

Toxicité des digitaliques

Indépendamment de la cause de l'hypercalcémie, y compris si elle est associée à Rayaldee, elle peut augmenter le risque de toxicité des digitaliques (voir « Interactions »). Il convient de surveiller les patients qui prennent Rayaldee et des digitaliques de manière concomitante afin de repérer une augmentation du calcium sérique, ainsi que les signes et les symptômes de toxicité des digitaliques. Les contrôles doivent être menés plus souvent au début du traitement par Rayaldee ou en cas d'ajustement de la dose de Rayaldee (voir « Posologie/Mode d'emploi »).

Ostéopathie adynamique

Une ostéopathie adynamique, provoquant une augmentation du risque de fractures, peut survenir si les concentrations de PTH intacte sont inhibées de manière excessive pendant une longue durée. Les

concentrations de PTH intacte doivent être contrôlées et la dose de Rayaldee doit être adaptée le cas échéant (voir « Posologie/Mode d'emploi »).

Ce médicament contient 3.944 mg d'alcool (éthanol) par capsule molle. La quantité dans une capsule molle de ce médicament équivaut à moins de 1 ml de bière ou 1 ml de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effets notables.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par capsule molle, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 18 mg de sorbitol par capsule molle.

Interactions

Aucune étude spécifique n'a été menée pour recenser les éventuelles interactions avec Rayaldee.

Inhibiteurs du CYP3A : les inhibiteurs du cytochrome P450, comme le kétoconazole, l'atazanavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine ou le voriconazole peuvent inhiber les enzymes participant au métabolisme de la vitamine D (CYP24A1 et CYP27B1) et modifier les concentrations sériques de calcifédiol. La dose de Rayaldee doit probablement être adaptée et les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D, de PTH intacte et de calcium doivent être surveillées étroitement si un patient commence ou arrête un traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP3A4.

Diurétiques thiazidiques : les diurétiques thiazidiques diminuent l'élimination du calcium dans les urines et peuvent augmenter le risque d'hypercalcémie. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de Rayaldee peut provoquer une hypercalcémie. Si ces médicaments sont administrés de manière concomitante, des contrôles éventuellement plus fréquents du calcium sérique doivent être effectués chez ces patients (voir « Mises en garde et précautions »).

Digitaliques : une hypercalcémie, provoquant une augmentation du risque de toxicité des digitaliques (risque d'arythmies), peut survenir pendant le traitement par Rayaldee. Les patients recevant des digitaliques doivent être surveillés (ECG, calcium sérique, voir « Mises en garde et précautions »).

Cholestyramine : la cholestyramine diminue l'absorption des vitamines liposolubles dans l'intestin et peut altérer l'absorption de calcifédiol (principe actif de Rayaldee). La dose de Rayaldee doit probablement être adaptée et les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D, de PTH intacte et

de calcium doivent être surveillées étroitement si un patient commence ou arrête un traitement concomitant par cholestyramine.

Autres médicaments : le phénobarbital ou les autres antiépileptiques resp. les autres préparations qui stimulent l'hydroxylation microsomale (inducteurs du CYP24A1 et du CYP27B1), diminuent la demi-vie du calcifédiol, principe actif de Rayaldee. La dose de Rayaldee doit probablement être adaptée et les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D, de PTH intacte et de calcium doivent être surveillées étroitement si un patient commence ou arrête un traitement concomitant par phénobarbital ou d'autres antiépileptiques.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Il n'existe jusqu'à présent aucune expérience, ou uniquement des expériences très limitées, sur l'utilisation du calcifédiol chez les femmes enceintes. Des études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir « Données précliniques »).

Rayaldee ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins qu'un traitement par calcifédiol ne soit nécessaire en raison de l'état clinique de la femme.

Les effets de ce médicament sur la mère et l'enfant pendant le travail et l'accouchement ne sont pas connus.

Allaitement

Quelques données disponibles indiquent que le calcifédiol ne passe dans le lait maternel qu'en petite quantité. La prudence est de mise lors de l'administration de Rayaldee chez les mères qui allaitent.

Fertilité

On ne sait pas si le calcifédiol a des effets sur la fertilité chez l'être humain. Aucun effet significatif du calcifédiol n'a été montré sur la fertilité chez le rat.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Rayaldee n'a aucune influence ou a une influence négligeable sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Le profil de sécurité actuel de Rayaldee se fonde sur un nombre total de 435 patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) ne nécessitant pas de dialyse et une hyperparathyroïdie secondaire (HPTS), et ayant reçu Rayaldee sur une période allant jusqu'à 52 semaines.

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) les plus fréquents, survenus dans le cadre des études, étaient l'hyperphosphatémie, l'hypercalcémie et des maladies du tractus gastro-intestinal.

Les effets indésirables suivants sont rangés par classe de système d'organes et par fréquence. La classification de la fréquence respecte la convention suivante : « très fréquents » ($\geq 1/10$), « fréquents » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), « occasionnels » ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), « rares » ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), « très rares » ($< 1/10\ 000$).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : phosphate sanguin accru, hypercalcémie

Occasionnels : diminution de l'appétit

Affections du système nerveux

Occasionnels : sensation de vertige, céphalées

Affections gastro-intestinales

Fréquents : constipation, nausées, diarrhée

Occasionnels : douleurs abdominales, bouche sèche, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Occasionnels : asthénie

Augmentation du calcium sérique

Chez les patients traités par Rayaldee, une augmentation moyenne (\pm ET) du calcium sérique ($p < 0,001$) plus élevée a été observée que chez ceux recevant un placebo (c.-à-d., $0,05 [\pm 0,05]$ mmol/l pour le traitement par Rayaldee vs $0,025 [\pm 0,0075]$ mmol/l pour le traitement par placebo, entre le début et la fin de l'étude). Chez six participants à l'étude (2 %) du groupe de traitement par Rayaldee et aucun participant à l'étude (0 %) du groupe placebo, une diminution de la dose a été nécessaire à cause de l'hypercalcémie définie dans le plan d'étude (valeurs du calcium sérique supérieures à 2,57 mmol/l lors de deux mesures consécutives). Au moins une augmentation du calcium sérique au-delà de la limite supérieure de la normale (2,62 mmol/l) a été observée chez 4,2 % des participants à l'étude traités par Rayaldee et chez 2,1 % des patients traités par placebo.

Augmentation du phosphate sérique

Chez les patients traités par Rayaldee, une augmentation moyenne (\pm ET) du phosphate sérique plus élevée a été observée que chez ceux recevant un placebo (c.-à-d., $0,065 [\pm 0,001]$ mmol/l pour le traitement par Rayaldee vs $0,032 [\pm 0,013]$ mmol/l pour le traitement par placebo, entre le début et la fin de l'étude). Chez un participant à l'étude (0,4 %) du groupe de traitement par Rayaldee, une

hyperphosphatémie définie selon le plan d'étude a été observée (valeurs de phosphate sérique >1,78 mmol/l lors de deux mesures consécutives, qui ont été associées au médicament de l'étude), tandis qu'aucun cas d'hyperphosphatémie n'a été observé dans le groupe placebo. Au moins une augmentation du phosphate sérique au-delà de la limite supérieure de la normale (1,45 mmol/l) a été observée chez 45 % des participants à l'étude traités par Rayaldee et chez 44 % des patients traités par placebo.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

Cependant, un surdosage de calcifédiol peut provoquer une hypercalcémie, une hypercalciurie, une hyperphosphatémie et une inhibition excessive de la PTH (voir « Mises en garde et précautions »).

Signes et symptômes

En cas de surdosage, il convient de surveiller les signes et les symptômes d'une hypercalcémie (calcium sérique accru) et d'en informer un médecin. Un traitement adéquat devra être mis en place.

Les symptômes fréquents d'un surdosage en vitamine D sont, entre autres, la constipation, la diminution de l'appétit, la déshydratation, la fatigue, l'irritabilité, la faiblesse musculaire et les vomissements.

Traitement

Le traitement d'un surdosage accidentel aigu de Rayaldee doit consister en des mesures générales de soutien. Si le surdosage est rapidement détecté, il faut provoquer des vomissements ou effectuer un lavage gastrique pour interrompre l'absorption. Le calcium sérique doit être déterminé par des mesures en série et chaque anomalie de l'électrocardiogramme due à l'hypercalcémie doit être évaluée. Il faut arrêter l'administration supplémentaire de calcium. En cas d'élévation durable et marquée du calcium sérique, il est recommandé d'administrer des soins médicaux standard.

La dialyse ne permet pas d'éliminer le calcifédiol de manière significative.

Propriétés/Effets

Code ATC

H05BX05

Mécanisme d'action

Le calcifédiol (25-hydroxyvitamine D3) est une prohormone de la forme active de la vitamine D3, le calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3). Le calcifédiol est transformé en calcitriol, principalement dans les reins, par le cytochrome P450 27B1 (CYP27B1), également appelé 1-alpha-hydroxylase. Le calcitriol se lie au récepteur de la vitamine D dans les tissus cibles et active les voies de signalisation de la vitamine D, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption du calcium et du phosphate dans le tractus intestinal et une diminution de la synthèse de la parathormone dans les parathyroïdes.

Pharmacodynamique

Dans les études cliniques, l'élévation des valeurs sériques totales de 25-hydroxyvitamine D après l'administration répétée de Rayaldee était associée à une élévation correspondante de la concentration totale de 1,25-dihydroxyvitamine D dans le sérum et à une diminution de la PTH intacte dans la circulation sanguine au cours des deux premières semaines suivant le traitement (voir « Efficacité clinique »).

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de Rayaldee ont fait l'objet de deux études identiques, qui étaient randomisées, multicentriques, en double aveugle et contrôlées par placebo. Elles ont été menées chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire, d'insuffisance rénale chronique au stade 3 ou 4 et présentant des concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D situées entre 25 et 75 nmol/l (entre 10 et 30 ng/ml). Une stratification des patients selon le stade de leur insuffisance rénale chronique a été effectuée. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit le traitement par Rayaldee soit un placebo correspondant. Le traitement de l'étude a été pris avant le coucher, pendant une période de 26 semaines. Pendant les 12 premières semaines, Rayaldee a été pris à une dose de 30 µg une fois par jour et, pendant les 14 dernières semaines, à une dose de 30 ou de 60 µg une fois par jour. Au début de la semaine 13, la dose a été augmentée à 60 µg si la concentration plasmatique de PTH intacte était supérieure à 7.4 pmol/l (70 pg/ml), si la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D était inférieure à 162 nmol/l (65 ng/ml) et si la concentration sérique de calcium était inférieure à 2.4 nmol/l (9,8 mg/dl).

Dans la première étude, 213 patients ont été randomisés (72 ont reçu le placebo et 141 ont reçu Rayaldee) et, dans la deuxième étude, 216 patients ont été randomisés (72 ont reçu le placebo et 144 ont reçu Rayaldee). L'âge moyen des participants à l'étude était de 66 ans (intervalle : 25–85), 50 % des participants à l'étude étaient de sexe masculin et l'origine ethnique se répartissait comme suit : 65 % blancs, 32 % afro-américains ou noirs et 3 % autres. Au début de l'étude, les patients souffraient d'hyperparathyroïdie secondaire et d'une insuffisance rénale chronique au stade 3 (52 %) ou au stade 4 (48 %) sans macroalbuminurie. Les causes les plus fréquentes de maladie rénale chronique étaient le

diabète et l'hypertension, et le débit de filtration glomérulaire moyen estimé (DFGe) était de 31 ml/min/1,73 m². La valeur initiale moyenne de PTH intacte était de 13.7 pmol/l (130 pg/ml) chez les patients présentant une maladie de stade 3 (n=222) et de 17.6 pmol/l (166 pg/ml) chez les patients présentant une maladie de stade 4 (n=207). La valeur moyenne du calcium sérique était de 2.3 mmol/l (9,2 mg/dl), la valeur moyenne du phosphate sérique de 1.2 mmol/l (3,7 mg/dl) et la valeur moyenne de la 25-hydroxyvitamine D sérique de 50 nmol/l (20 ng/ml). Parmi les 429 patients randomisés, 354 participants (83 %) sont allés au bout de ces études de 26 semaines ; parmi lesquels 182 participants à l'étude (82 %) atteints d'IRC de stade 3 et 172 participants à l'étude (83 %) atteints d'IRC de stade 4. 298 patients (69 %) ont été inclus à l'étude de prolongation menée ensuite.

Dans l'analyse principale, le pourcentage de patients présentant une diminution de la PTH intacte dans le plasma d'au moins 30 % entre le début et la fin de l'étude a été comparé (valeur moyenne des semaines 20, 22, 24 et 26). Dans les deux études, le pourcentage des participants présentant une diminution d'au moins 30 % de la PTH intacte dans le plasma était supérieur chez les patients traités par Rayaldee à celui des patients sous placebo (33 % vs 8 % dans la première étude [p < 0,001] et 34 % vs 7 % dans la deuxième étude [p < 0,001]).

Les données des participants à l'étude ayant reçu le placebo ou Rayaldee dans le cadre des deux études ont été classées selon le taux sérique moyen de 25-hydroxyvitamine D après le traitement (EAP) et divisées en quintiles. Le quintile 1 correspond aux participants présentant les taux sériques les plus faibles et les quintiles 2 à 5 à ceux présentant des taux de plus en plus élevés. Le taux sérique moyen [ET] total de 25-hydroxyvitamine D était de 34,7 [1] nmol/l (13,9 [0,4] ng/ml) pour le quintile 1, de 65,4 [1,5] nmol/l (26,2 [0,6] ng/ml) pour le quintile 2, de 126,8 [2] nmol/l (50,8 [0,8] ng/ml) pour le quintile 3, de 172 [1,5] nmol/l (68,9 [0,6] ng/ml) pour le quintile 4 et de 230,9 [3,5] nmol/l (92,5 [1,4] ng/ml) pour le quintile 5. Le pourcentage de participants qui ont reçu le placebo était de 96 % dans le quintile 1 et de 76 % dans le quintile 2. Aucun participant n'a reçu le placebo dans les quintiles 3 à 5. Les données des quintiles 2 à 5 ont été comparées aux données du quintile 1. Les taux plasmatiques moyens [ET] de PTH avaient tendance à augmenter dans les quintiles 1 et 2 pendant le traitement, tandis qu'ils diminuaient (p < 0,05) progressivement dans les trois quintiles supérieurs. La PTH intacte moyenne après le traitement était de 17,6 [1] pmol/l (165,9 [9,6] pg/ml) dans le quintile 1 ; elle était cependant significativement moindre (p < 0,001) dans les quintiles 3 à 5 et atteignait 12,2 [0,7] pmol/l (115,4 [6,4] pg/ml), 10,7 [0,5] pmol/l (101,5 [5,1] pg/ml) resp. 10,3 [0,5] pmol/l (97,1 [4,7] pg/ml). Cette analyse a montré que la diminution moyenne de la PTH intacte dans le plasma était constamment proportionnelle à l'augmentation du taux moyen total de 25-hydroxyvitamine D dans le sérum et que les diminutions souhaitées de la PTH intacte chez les patients atteints d'IRC nécessitaient un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D supérieur à 125 nmol/l (50 ng/ml).

Pharmacocinétique

Absorption

Aucune étude n'a été menée sur les effets des aliments sur l'absorption des doses de Rayaldee de 30 µg et 60 µg. Toutefois, une étude portant sur une dose suprathérapeutique de 450 µg, administrée chez les participants sains à l'étude, a montré une multiplication par 5 de la concentration sérique maximale de calcifédiol (C_{max}) et une multiplication par 3,5 de la valeur de l' AUC_{0-t} lorsque Rayaldee était pris avec un repas riche en graisses et en calories, par rapport à une prise à jeun.

Les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D à l'état d'équilibre ont été atteintes au bout d'environ 3 mois (voir « Efficacité clinique »).

Distribution

Le calcifédiol se lie en très grande partie aux protéines plasmatiques (>98 %). Le volume de distribution apparent moyen est de 8,8 l chez les participants sains à l'étude après la prise d'une dose unique de Rayaldee et de 30,1 l chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4 après la prise répétée de Rayaldee.

Métabolisme

La formation de calcitriol à partir de calcifédiol est catalysée par l'enzyme 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1), qui est exprimée dans les reins et d'autres tissus. Le CYP24A1, qui est exprimée dans tous les tissus réceptifs à la vitamine D, décompose non seulement le calcifédiol, mais aussi le calcitriol, en métabolites inactifs.

Élimination

La demi-vie moyenne d'élimination du calcifédiol est d'environ 11 jours chez les participants sains à l'étude après la prise d'une dose unique de Rayaldee et d'environ 25 jours chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4 après la prise répétée de Rayaldee une fois par jour. Le calcifédiol est principalement éliminé par la vésicule biliaire ou les selles.

Linéarité/non-linéarité

Chez les participants à l'étude présentant une hyperparathyroïdie secondaire, une insuffisance rénale chronique et une carence en vitamine D, l'exposition au calcifédiol augmente proportionnellement dans la plage posologique de 30 à 90 µg après une prise quotidienne répétée de Rayaldee avant le coucher.

Cinétique pour certains groupes de patients

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'avaient pas d'effets importants sur les concentrations de calcifédiol à l'état d'équilibre après la prise de Rayaldee.

Troubles de la fonction hépatique

Aucune analyse pharmacocinétique n'a été menée sur Rayaldee chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Troubles de la fonction rénale

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que, chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4, il n'existait pas de différence importante concernant les concentrations de calcifédiol à l'état d'équilibre après la prise répétée de Rayaldee.

Patients âgés

Il n'existe aucune donnée.

Enfants et adolescents

Il n'existe aucune donnée.

Données précliniques

Toxicité à long terme (resp. Toxicité en cas d'administration répétée)

Dans une étude de 13 semaines sur la toxicité orale chez des chiens beagle, le calcifédiol de Rayaldee (à libération prolongée) a été administré une fois par jour à une posologie de 1,5 ; 3,0 et 4,5 µg/kg/jour et du calcifédiol (à libération immédiate) a été administré une fois par jour à une posologie de 2,8 et 4,2 µg/kg/jour. Pour les posologies allant jusqu'à 4,5 µg/kg/jour de Rayaldee (valeur limite d'exposition animal/être humain fondée sur la C_{last} moyenne [dernière concentration plasmatique mesurée en ng/ml] =2,9x chez les animaux femelles et 2,1x chez les animaux mâles) et 4,2 µg/kg/jour de calcifédiol à libération immédiate (valeur limite d'exposition animal/être humain fondée sur la C_{last} moyenne [ng/ml]) =2,4x chez les animaux femelles et 2,2x chez les animaux mâles), aucun événement lié au traitement n'a été signalé.

Dans une autre étude de 13 semaines menée chez le chien, comprenant des posologies plus élevées, y compris supérieures à la dose maximale tolérée, des toxicités ont été observées, p. ex. minéralisation des vaisseaux et des tissus mous. Elles concordent avec les effets pharmacologiques excessifs des analogues de la vitamine D.

Mutagénicité

Aucune étude de mutagénicité *in vitro* ou *in vivo* n'a été menée sur Rayaldee. Aucun effet génotoxique ou mutagène du calcifédiol n'a été signalé.

Carcinogénicité

Dans le cadre d'une étude de 26 semaines menée chez des souris transgéniques rasH2, aucune modification néoplasique n'a été observée après administration sous-cutanée de doses de 3, 10 et 33

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, qui aurait pu être dues au calcifédiol (valeur limite d'exposition animal/être humain fondée sur la C_{last} moyenne [ng/ml]) =3,6x chez les animaux femelles et 5,7x chez les animaux mâles).

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée sur Rayaldee.

Pour ce qui est de l'administration orale de calcifédiol chez des lapines gravides entre le 6^e et le 18^e jour de gestation, les examens des viscères et du squelette ont montré des effets tératogènes chez la descendance pour des posologies de 25 et 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. Une dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ n'était pas tératogène. Dans une étude similaire menée chez le rat, le calcifédiol à des posologies allant jusqu'à 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ n'était pas tératogène.

Remarques particulières

Incompatibilités

Non pertinent.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

Stabilité après ouverture

À utiliser dans les 60 jours après ouverture du flacon.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15-25 °C).

Tenir hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Non pertinent.

Numéro d'autorisation

67614 (Swissmedic)

Présentation

Flacon contenant 30 capsules molles [B]

Titulaire de l'autorisation

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd., Saint-Gall

Mise à jour de l'information

Août 2020