

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Defediol 0,266 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule contient 0,266 mg de calcifédiol.

Excipients à effet notable

Chaque capsule contient 4,98 mg d'éthanol, 22 mg de sorbitol (E420) et 0,958 mg jaune orangé (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Capsule molle en gélatine, de couleur orange, de forme ovale, contenant un liquide transparent, de faible viscosité, exempt de particules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la carence en vitamine D (c.-à-d. taux de 25(OH)D < 25 nmol/l) chez les adultes.

Prévention de la carence en vitamine D chez les adultes exposés à des risques identifiés, tels que les patients présentant un syndrome de malabsorption, des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC) ou d'autres risques identifiés.

Ostéoporose chez les patients présentant une carence en vitamine D ou un risque de carence en vitamine D :

- Comme traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose
- Comme traitement préventif adjuvant spécifique de l'ostéoporose/ostéopénie induite par une corticothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'apport alimentaire en vitamine D et l'exposition au soleil varient selon les patients et doivent être pris en compte lors du calcul de la dose appropriée d'un analogue de la vitamine D tel que le calcifédiol.

La dose, la fréquence et la durée du traitement seront déterminées en fonction des taux plasmatiques de 25OHcholécalférol, du type de patient et de son état de santé, ainsi que des comorbidités éventuelles telles que l'obésité, le syndrome de malabsorption, la corticothérapie. Defediol est recommandé lorsque des administrations espacées sont préférables.

Traitement de la carence en vitamine D et prévention de la carence en vitamine D chez les patients exposés à des risques identifiés : une capsule (0,266 mg de calcifédiol) une fois par mois.

Traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose ou traitement préventif adjuvant spécifique de l'ostéoporose induite par une corticothérapie : une capsule (0,266 mg de calcifédiol) une fois par mois.

Des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients après contrôle de l'ampleur de la carence par des analyses. Le cas échéant, la dose maximale administrée ne doit pas dépasser une capsule par semaine. Une fois les taux plasmatiques de 25(OH)D stabilisés dans l'intervalle souhaité, le traitement doit être interrompu ou les prises doivent être espacées.

Les concentrations sériques de 25(OH)D doivent être contrôlées après l'instauration du traitement, habituellement après 3-4 mois.

Defediol ne doit pas être administré à une fréquence quotidienne.

La puissance de ce médicament est parfois exprimée en unités internationales. Ces unités ne sont pas interchangeables avec les unités utilisées pour exprimer la puissance de préparations à base de cholécalciférol (vitamine D) (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de Defediol n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. L'utilisation de ce médicament est déconseillée dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Administration par voie orale

La capsule peut être prise avec de l'eau, du lait ou du jus de fruit.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypercalcémie (calcémie > 10,5 mg/dl) ou hypercalciurie
- Lithiase calcique
- Hypervitaminose D

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Cependant, pour obtenir une réponse clinique adéquate à l'administration orale de calcifédiol, un apport alimentaire approprié en calcium est également nécessaire. Par conséquent, pour contrôler les effets thérapeutiques, les paramètres suivants devront être surveillés, en plus du 25OHcholécalciférol : taux sériques de calcium, de phosphore et de phosphatase alcaline et taux urinaires de calcium et de phosphore sur 24 heures. Une diminution des taux sériques de phosphatase alcaline précède normalement l'apparition d'une hypercalcémie. Une fois que les paramètres sont stabilisés et que le patient est sous traitement d'entretien, les mesures mentionnées ci-dessus doivent être effectuées régulièrement, en particulier pour les taux sériques de 25OHcholécalciférol et de calcium.
- Insuffisance rénale : Le médicament doit être administré avec précaution. L'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une maladie rénale chronique doit s'accompagner d'une surveillance régulière des taux sériques de calcium et de phosphore, ainsi que d'une prévention de l'hypercalcémie. La transformation en calcitriol se déroule dans les reins ; par conséquent, en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), une réduction très significative des effets pharmacologiques est possible.
- Insuffisance cardiaque : Une prudence particulière est requise. La calcémie du patient doit être constamment surveillée, en particulier chez les patients sous digitaliques, car une hypercalcémie pourrait survenir et des arythmies pourraient apparaître. Il est recommandé d'effectuer des dosages deux fois par semaine en début de traitement.
- Hypoparathyroïdie : La 1 α hydroxylase est activée par la parathormone. En conséquence, en cas d'insuffisance parathyroïdienne, l'activité du calcifédiol peut être réduite.
- Calculs rénaux : La calcémie doit être surveillée, car la vitamine D augmente l'absorption du calcium et pourrait aggraver la situation. Chez ces patients, les compléments de vitamine D devront être administrés uniquement si les bénéfices sont supérieurs aux risques.
- En cas d'immobilisation prolongée du patient, il peut être nécessaire de réduire la dose afin d'éviter une hypercalcémie.

- Patients atteints de sarcoïdose, de tuberculose ou d'autres maladies granulomateuses : le médicament doit être administré avec précaution, car ces maladies entraînent une plus forte sensibilité aux effets de la vitamine D ainsi qu'une augmentation du risque d'effets indésirables à des doses inférieures à la dose recommandée. Il est nécessaire de surveiller les concentrations sériques et urinaires du calcium chez ces patients.
- Les patients et leurs familles et/ou leurs aidants doivent être informés de l'importance de respecter la posologie prescrite et les recommandations concernant l'alimentation et la prise concomitante de compléments de calcium afin d'éviter un surdosage.
- Interférences avec les analyses biologiques : Les patients doivent être avertis que ce médicament contient un composant susceptible de modifier les résultats des analyses biologiques :
Dosage du cholestérol : le calcifédiol peut interférer avec la méthode de Zlatkis-Zak, révélant de fausses augmentations des taux sériques de cholestérol.

Mises en garde concernant les excipients

Ce médicament contient 1 % d'éthanol (alcool), ce qui correspond à 4,98 mg/capsule.

Ce médicament contient 22 mg de sorbitol dans chaque capsule. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament.

Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques car il contient du jaune orangé (E110). Il peut provoquer un asthme, en particulier chez les patients allergiques à l'acide acétylsalicylique.

Ne pas utiliser les unités internationales (UI) pour déterminer la dose de calcifédiol, cela pourrait entraîner un surdosage. Suivre les recommandations posologiques formulées à la rubrique 4.2.

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

- **Phénytoïne, phénobarbital, primidone** et autres inducteurs enzymatiques : les inducteurs enzymatiques peuvent réduire les concentrations plasmatiques du calcifédiol et en inhiber les effets en induisant son métabolisme hépatique. De ce fait, il est généralement recommandé de surveiller les taux plasmatiques de 25OHD lorsque le calcifédiol est administré avec des anti-épileptiques inducteurs du CYP3A4 pour qu'une complémentation puisse être envisagée.
- **Glucosides cardiotoniques** : Le calcifédiol peut entraîner une hypercalcémie qui peut, à son tour, entraîner une amplification des effets inotropes de la digoxine et de sa toxicité, produisant des arythmies cardiaques.
- Médicaments réduisant l'absorption du calcifédiol, tels que **la colestyramine, le colestipol ou l'orlistat**, ce qui peut entraîner une diminution des effets. Il est recommandé que ces médicaments soient pris à au moins 2 heures de distance des compléments de vitamine D.
- **Paraffine et huile minérale** : En raison de la liposolubilité du calcifédiol, le produit peut se dissoudre dans la paraffine et son absorption intestinale peut être réduite. Il est recommandé d'utiliser d'autres types de laxatifs ou, a minima, d'espacer la prise des deux médicaments.
- **Diurétiques thiazidiques** : L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide) et de compléments de vitamine D chez les patients atteints d'hypoparathyroïdie peut entraîner une hypercalcémie, qui peut être temporaire ou nécessiter l'interruption du traitement par l'analogue de la vitamine D.
- Certains antibiotiques, tels que **la pénicilline, la néomycine et le chloramphénicol**, peuvent augmenter l'absorption du calcium.
- **Agents se liant au phosphate, tels que les sels de magnésium** : La vitamine D ayant un effet sur le transport du phosphate dans l'intestin, les reins et les os, une hypermagnésémie pourrait survenir. La posologie des agents qui se lient au phosphate doit être ajustée en fonction de la phosphatémie.
- **Vérapamil** : Certaines études montrent une inhibition potentielle de l'action anti-angoreuse du médicament due à l'antagonisme entre leurs actions.
- **Vitamine D** : L'administration concomitante d'un analogue de la vitamine D doit être évitée en raison du risque d'effets cumulatifs et d'hypercalcémie.
- **Compléments calciques** : La prise non contrôlée de préparations supplémentaires contenant du calcium doit être évitée.
- **Corticoïdes** : Ces agents contrent les effets des analogues de la vitamine D tels que le calcifédiol.

Interaction avec les aliments et boissons

Les aliments enrichis en vitamine D doivent être pris en compte car des effets cumulatifs sont possibles.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude contrôlée n'a été réalisée avec le calcifédiol chez les femmes enceintes.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Ne pas utiliser calcifédiol 0,266 mg capsules molles pendant la grossesse.

Allaitement

Le calcifédiol est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'ingestion par la mère de doses élevées de calcifédiol peut conduire à des taux élevés de calcitriol dans le lait et provoquer une hypercalcémie chez le nourrisson.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant les effets du calcifédiol sur la fertilité.

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

Le calcifédiol en capsules n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du calcifédiol sont généralement peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) mais peuvent être parfois modérément significatifs.

Les effets indésirables les plus significatifs sont liés à une prise excessive de vitamine D, c.-à-d. qu'ils sont souvent associés à un surdosage ou à un traitement prolongé, en particulier lorsqu'ils sont combinés à des doses importantes de calcium. Les doses d'analogues de la vitamine D nécessaires pour produire une hypervitaminose varient considérablement d'un sujet à l'autre. Les effets indésirables les plus fréquents sont dus à l'hypercalcémie, qui peut survenir initialement ou plus tardivement :

Affections endocriniennes

Pancréatite, parmi les symptômes tardifs de l'hypercalcémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Élévation de l'azote uréique sanguin, albuminurie, hypercholestérolémie, hypercalcémie

Affections du système nerveux

En cas d'hypercalcémie modérée, les symptômes suivants peuvent apparaître : faiblesse, fatigue, somnolences, céphalées, irritabilité.

Affections oculaires

Dans de rares cas ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), à des doses très élevées, une photophobie et une conjonctivite avec calcifications cornéennes peuvent survenir.

Affections cardiaques

En cas d'hypercalcémie, des arythmies cardiaques peuvent se produire.

Affections gastro-intestinales

Nausées, vomissements, bouche sèche, constipation, altérations du goût avec goût métallique, crampes abdominales. Si l'hypercalcémie progresse, une anorexie peut apparaître.

Affections hépatobiliaires

Une calcémie élevée peut conduire à une augmentation des transaminases (ASAT et ALAT).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Douleurs osseuses et musculaires possibles aux stades précoces de l'hypercalcémie, calcification des tissus mous.

Affections du rein et des voies urinaires

Les manifestations de l'hypercalcémie sont : néphrocalcinose et détérioration de la fonction rénale (avec polyurie, polydipsie, nycturie et protéinurie).

Troubles généraux et altérations au site d'administration

Les symptômes plus tardifs de l'hypercalcémie comprennent : rhinorrhée, prurit, hyperthermie, baisse de libido.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

En Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

En Luxembourg : la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

L'administration de vitamine D à des doses élevées ou sur une durée prolongée peut entraîner une hypercalcémie, une hypercalciurie, une hyperphosphatémie et une insuffisance rénale. Les symptômes précoces d'un surdosage peuvent inclure une faiblesse, une fatigue, des somnolences, des céphalées, une anorexie, une bouche sèche, un goût métallique, des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, une polyurie, une polydipsie, une nycturie, une constipation ou une diarrhée, des sensations vertigineuses, des acouphènes, une ataxie, une éruption cutanée, une hypotonie (en particulier chez les enfants), des douleurs musculaires ou osseuses et une irritabilité.

Les symptômes plus tardifs de l'hypercalcémie comprennent : écoulement nasal, démangeaisons, baisse de libido, néphrocalcinose, insuffisance rénale, ostéoporose chez les adultes, retard de croissance chez les enfants, perte de poids, anémie, conjonctivite avec calcification, photophobie, pancréatite, élévation de l'azote uréique sanguin, albuminurie, hypercholestérolémie, élévation des transaminases (ASAT et ALAT), hyperthermie, calcification vasculaire généralisée, convulsions, calcification des tissus mous. Dans de rares cas, les patients peuvent développer une hypertension ou des symptômes psychotiques ; le taux sérique de phosphatase alcaline peut être réduit ; les déséquilibres électrolytiques associés à une acidose modérée peuvent conduire à des arythmies cardiaques.

Dans les cas les plus graves, lorsque la calcémie dépasse 12 mg/dl, une syncope, une acidose métabolique et un coma peuvent se produire. Bien que les symptômes du surdosage soient habituellement réversibles, le surdosage peut conduire à une insuffisance rénale ou cardiaque.

Il est généralement admis que des taux sériques de 25OHcholécalférol supérieurs à 150 ng/ml peuvent être associés à une incidence accrue des effets indésirables.

L'élévation des taux sanguins de calcium, de phosphate, d'albumine et d'azote uréique ainsi que des taux de cholestérol et de transaminases est typique de ce type de surdosage.

Traitement

En cas de surdosage du calcifédiol, le traitement sera le suivant :

1. Arrêt du traitement (par le calcifédiol) et de tout complément calcique administré.
2. Mise en place d'un régime pauvre en calcium. L'administration d'importants volumes de liquide, par voie à la fois orale et parentérale, est conseillée afin d'augmenter l'excrétion du calcium. Si nécessaire, administrer des stéroïdes et induire une diurèse forcée à l'aide de diurétiques de l'anse tels que le furosémide.
3. Si la prise a eu lieu dans les 2 heures précédentes, un lavage gastrique et des vomissements forcés sont conseillés. Si la vitamine D a déjà franchi l'estomac, un laxatif (paraffine ou huile minérale) peut être administré. Si la vitamine D a déjà été absorbée, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale avec une solution pour dialyse sans calcium peut être effectuée.

L'hypercalcémie consécutive à une administration prolongée de calcifédiol persiste pendant 4 semaines environ après l'arrêt du traitement. Les signes et symptômes de l'hypercalcémie sont habituellement réversibles. Cependant, en cas de calcification métastatique, elle peut conduire à une grave insuffisance rénale ou cardiaque et être fatale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vitamine D et analogues, code ATC : A11CC06

Mécanisme d'action

La vitamine D existe sous deux formes principales : D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalfiférol). La vitamine D3 est synthétisée dans la peau lors de l'exposition au soleil (rayonnement ultraviolet) et apportée par l'alimentation. La vitamine D3 doit faire l'objet d'un processus métabolique en deux étapes pour devenir active. La première étape se déroule dans les microsomes hépatiques, où la vitamine D est hydroxylée en position 25 (25hydroxycholécalfiférol ou calcifédiol). La seconde étape se déroule dans les reins, où le 1,25dihydroxycholécalfiférol ou calcitriol est formé grâce à l'activité de l'enzyme 25hydroxycholécalfiférol 1hydroxylase. La conversion en 1,25dihydroxycholécalfiférol est régulée par sa propre concentration, par la parathormone (PTH) et par la concentration sérique du calcium et du phosphate. Il existe d'autres métabolites dont la fonction n'est pas connue. Le 1,25dihydroxycholécalfiférol est transporté des reins vers les tissus cibles (intestin, os et possiblement reins et glandes parathyroïdes) en se liant à des protéines plasmatiques spécifiques.

Effets pharmacodynamiques

La vitamine D augmente l'absorption du calcium et du phosphore dans l'intestin et améliore la formation et la minéralisation osseuse normale ; elle agit à trois niveaux :

Intestin : La vitamine D renforce l'absorption du calcium et du phosphore dans l'intestin grêle. Os : le calcitriol renforce la formation osseuse en augmentant les taux de calcium et de phosphate et stimule l'action des ostéoblastes.

Reins : le calcitriol renforce la réabsorption tubulaire du calcium.

Glandes parathyroïdes : la vitamine D inhibe la sécrétion de parathormone.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité des capsules de 0,266 mg de calcifédiol ont été évaluées par une étude randomisée, en double aveugle, chez des femmes ménopausées présentant une carence en vitamine D (taux de 25(OH)D < 50 nmol/l). Au total, 303 sujets ont été randomisés et 298 ont composé la population en intention de traiter. Les patientes ont été traitées par le calcifédiol à la dose de 0,266 mg/mois ou à la dose recommandée par les directives thérapeutiques (25 000 UI/mois). Après 1 mois, 13,5 % des patientes traitées par le calcifédiol ont atteint des taux de 25(OH)D supérieurs à 30 ng/ml (75 nmol/l) et 59,1 % ont

atteint des taux supérieurs à 20 ng/ml (50 nmol/l). Après 4 mois, 35 % des patientes traitées par le calcifédiol ont atteint des taux de 25(OH)D supérieurs à 30 ng/ml (75 nmol/l) et 81 % ont atteint des taux supérieurs à 20 ng/ml (50 nmol/l). L'augmentation moyenne (ET) des concentrations de 25(OH)D par rapport aux valeurs initiales était de 9,7 (6,7) ng/ml (24,3 (16,8) nmol/l) après 1 mois, et de 14,9 (8,1) ng/ml (37,3 (20,3) nmol/l) après 4 mois de traitement. Les taux les plus élevés de 25(OH)D sous calcifédiol ont été atteints après 4 mois de traitement et sont restés stables pendant 12 mois sur le long terme, ce qui suggère un effet non cumulatif. Le calcifédiol s'est révélé sûr et bien toléré.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le calcifédiol ou 25hydroxycholécalfiférol, analogue de la vitamine D, est bien absorbé dans l'intestin si l'absorption des graisses est normale, par l'intermédiaire des chylomicrons, principalement dans les portions centrales de l'intestin grêle ; il est absorbé à hauteur de 75 % à 80 % environ via ce processus.

Distribution

Le calcifédiol est la forme circulante de vitamine D qui prédomine. Les concentrations sériques du 25OHcholécalfiférol reflètent les réserves de vitamine D dans l'organisme et sont habituellement de 25 à 40 ng/ml (62,5 à 100 nmol/L) chez les sujets sains. Après administration orale de calcifédiol, la concentration sérique maximale est atteinte en 4 heures environ. Sa demi-vie est approximativement de 18 à 21 jours et son stockage dans les tissus adipeux est moins important que celui de la vitamine D en raison de sa plus faible liposolubilité. Le calcifédiol est stocké dans le tissu adipeux et le muscle sur une durée prolongée.

Élimination

Le calcifédiol est excrété principalement dans la bile.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études non cliniques, des effets n'ont été observés qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme et ont dès lors peu de signification clinique.

Les doses élevées de vitamine D (4 à 15 fois la dose recommandée chez l'être humain) se sont révélées tératogènes chez l'animal, mais il existe peu d'études effectuées chez l'être humain. La vitamine D peut provoquer une hypercalcémie chez les femmes enceintes, ce qui peut conduire à un syndrome de sténose aortique supra-avalvulaire, une rétinopathie et un retard mental chez les nourrissons et les nouveau-nés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol anhydre
Triglycérides à chaîne moyenne
Gélatine
Glycérol
Sorbitol (70 %) (E420)
Dioxyde de titane (E171)
Jaune orangé (E110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Ne pas mettre au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est conditionné dans des plaquettes en PVC/PVDC-alu contenant 5 ou 10 capsules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

FAES FARMA, S.A., Máximo Aguirre, 14, 48940 Leioa – Bizkaia, l'Espagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE507777

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

06/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 11/2022.