

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Defediol 266 microgrammes capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 266 microgrammes de calcifédiol monohydraté, correspondant à 255 microgrammes de calcifédiol.

Excipients à effet notoire

Chaque capsule molle contient 5 mg d'éthanol, 22 mg de sorbitol (E420) et 1 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 de 15 mm sur 9 mm, 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.

Comme traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose chez les patients adultes présentant une carence en vitamine D ou un risque de carence en vitamine D.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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 (266 microgrammes de calcifédiol monohydraté) une fois par mois.

Comme traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose: une capsule (266 microgrammes de calcifédiol monohydraté) 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.

Defediol ne doit pas être administré à une fréquence quotidienne.

La dose, la fréquence et la durée du traitement seront déterminées en fonction des taux plasmatiques de 25-OH-cholécalciférol, 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.

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

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).

Insuffisance rénale

L'utilisation de Defediol chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique doit s'accompagner d'une surveillance périodique de la calcémie et de la phosphorémie, et d'une prévention de l'hypercalcémie (voir rubrique 4.4).

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Defediol chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypercalcémie (calcémie > 2,6 mmol/l) ou hypercalciurie
- Lithiase calcique
- Hypervitaminose D

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypercalcémie et hyperphosphatémie

Obtenir une réponse clinique adéquate à l'administration orale de calcifédiol monohydraté, 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 25-OH-cholécalciférol : 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 25-OH-cholécalciférol 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-alpha-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.

Immobilisation prolongée

En cas d'immobilisation prolongée du patient, il peut être nécessaire de réduire la dose afin d'éviter une hypercalcémie.

Sarcoïdose, tuberculose ou autres maladies granulomateuses :

A administrer 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.

Test de laboratoire

Interférences avec les analyses biologiques : le calcifédiol peut interférer avec la détermination du cholestérol (méthode de Zlatkis-Zak), révélant de fausses augmentations des taux sériques de cholestérol.

Mises en garde concernant les excipients

Ce médicament contient 5 mg d'alcool (éthanol) dans chaque capsule molle. La quantité d'une capsule 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'effet notable.

Ce médicament contient 22 mg de sorbitol dans chaque capsule molle.

Ce médicament contient du jaune orangé (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

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 25-OH-D 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 ce médicament 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 monohydraté sur la fertilité.

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

Le calcifédiol monohydraté 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 fréquences se définissent ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables liés au monohydrate de calcifédiol sont associés à une augmentation des taux de calcium en cas d'une prise excessive de monohydrate de calcifédiol, c.-à-d. en cas de surdosage ou de traitement prolongé. Les doses d'analogues de la vitamine D nécessaires pour produire une hypervitaminose varient considérablement d'un sujet à l'autre. Les effets indésirables dus à l'augmentation du taux de calcium peuvent survenir initialement ou plus tardivement (voir rubrique 4.9 Surdosage).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Réactions d'hypersensibilité (telles que anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, éruption cutanée, œdème localisé / gonflement local et érythème).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Hypercalcémie et hypercalciurie.

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 – www.afmmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmmps.be

En Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 3 mmol/l, 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.

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 monohydraté, le traitement sera le suivant :

1. Arrêt du traitement (par le calcifédiol monohydraté) 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 monohydraté 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 due à une hypercalcémie de longue durée 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 (25-hydroxy-cholécalfiférol ou calcifédiol). La seconde étape se déroule dans les reins, où le 1,25-dihydroxy-cholécalfiférol ou calcitriol est formé grâce à l'activité de l'enzyme 25-hydroxy-cholécalfiférol 1-hydroxylase. La conversion en 1,25-dihydroxy-cholécalfiférol 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 1,25-dihydroxy-cholécalfiférol 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 molles de 266 microgrammes de calcifédiol monohydraté ont été évaluées par une étude randomisée, en double aveugle, chez des femmes ménopausées présentant des taux sériques 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 monohydraté à la dose de 266 microgrammes/mois (N=200) ou du cholécalfiférol (N=98) à la dose de 625 microgrammes/mois (25 000 UI). Dans le groupe calcifédiol, 98 patients ont reçu un traitement pendant 4 mois, les autres patients (N=102) et le groupe cholécalfiférol ont reçu un traitement pendant 12 mois.

Après 1 mois, 13,5 % des patientes traitées par le calcifédiol monohydraté ont atteint des taux de 25(OH)D supérieurs à 30 ng/ml (75 nmol/l) et après 4 mois, ce pourcentage est passé à 35%. Les taux les plus élevés de 25(OH)D sous calcifédiol monohydraté ont été atteints après 4 mois de traitement, ce qui suggère un effet non cumulatif.

Le tableau ci-dessous montre les augmentations de la concentration de 25(OH)D par rapport à la ligne de base en ng/ml, sous forme de valeurs moyennes (SD).

	Calcifediol 266 µg	Cholecalciferol 625 µg
Base de référence	12,8 (3,9)	13,2 (3,7)
<i>Augmentations par rapport à la ligne de base :</i>		
Mois 1	9,7 (6,7)	5,1 (3,5)
Mois 4	14,9 (8,1)	9,9 (5,7)
Mois 12	11,4 (7,4)	9,2 (6,1)

*Les résultats sont présentés sous forme de moyenne (SD).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le calcifédiol monohydraté est bien absorbé dans l'intestin; environ 75 % à 80 % étant absorbés par ce processus. Après administration orale de calcifédiol, la concentration sérique maximale de 25-OH-cholécalciférol est atteinte après 4 heures environ.

Biotransformation

La production de calcitriol à partir de calcifédiol est catalysée par l'enzyme 1-alpha-hydroxylase, CYP27B1, située dans les reins et dans tous les tissus répondant à la vitamine D. Le CYP24A1, situé dans ces tissus, catabolise le calcifédiol et le calcitriol en métabolites inactifs. Le CYP24A1, situé dans ces tissus, catabolise le calcifédiol et le calcitriol en métabolites inactifs.

Distribution

Le calcifédiol circule dans le sang, lié à une α -globuline spécifique (DBP). Il est stocké dans le tissu adipeux et les muscles pendant des périodes prolongées. Le stockage dans les tissus adipeux est moins important que celui de la vitamine D en raison de sa plus faible liposolubilité.

Élimination

La demi-vie du calcifédiol monohydraté d'environ 18 à 21 jours et il est principalement excrété 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-auriculaire, 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.

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. Les plaquettes sont emballés dans une boîte en carton.

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. Autonomia Etorbidea, 10, 48940 Leioa – Bizkaia, l'Espagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE507777

LU2020100276 – LU0898903(1x5) – LU0898917 (1x10)

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

Date de première autorisation : 03/2017

Date de renouvellement de l'autorisation : 06/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 07/2025