ANSM - Mis à jour le : 12/04/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DEDROGYL 15 mg/100 ml, solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Calcifédiol monohydraté
Quantité correspondante en calcifédiol ....15 mg
Pour 100 ml de solution buvable
Excipient(s) à effet notoire : propylène glycol (E1520)
1 ml de solution buvable correspond à 30 gouttes
1 goutte contient 5 µg de calcifédiol anhydre (ou 25-OH cholécalciférol).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Enfant et nourrisson :

- Rachitisme carentiel
- Prévention des troubles calciques de la corticothérapie, et des anti-convulsivants
- Prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale.

Adulte :

- Ostéomalacie (nutritionnelle ou par malabsorption)
- Traitement de la carence en vitamine D
- Prévention des troubles calciques de la corticothérapie, et des anti-convulsivants
- Prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfant et nourrisson (sous surveillance de la calciurie et de la calcémie, selon les précautions indiquées ci-dessous) :

- Rachitisme carentiel : 2 à 4 gouttes par jour,
- Prévention des troubles calciques :
  - de la corticothérapie: 1 à 4 gouttes par jour,
  - des anti-convulsivants : 1 à 5 gouttes par jour,
- Prévention de la carence en vitamine D native dans l'insuffisance rénale : 2 à 6 gouttes par jour.

Adulte :

- Ostéomalacie :
  - nutritionnelle : 2 à 5 gouttes par jour,
  - par malabsorption et des anticonvulsivants: 4 à 10 gouttes par jour,
- Traitement de la carence en vitamine D : 2 à 5 gouttes par jour,
- Prévention des troubles calciques :
  - de la corticothérapie: 1 à 4 gouttes par jour,
  - des anti-convulsivants: 1 à 5 gouttes par jour,
- Prévention de la carence en vitamine D native dans l'insuffisance rénale : 2 à 6 gouttes par jour.

Mode d'administration

Pour obtenir un dosage précis des gouttes, tenir le flacon retourné verticalement au-dessus d'un verre. Diluer les gouttes dans un peu d'eau, de lait ou de jus de fruit.

1 goutte = 5 µg.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, hypervitaminose D.
- Néphrocalcinose.

- Pathologie et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire de surveiller la clairance de la créatinine, la calcémie et la phosphorémie et d'éviter une hypercalcémie même modérée. Le risque de calcification des tissus mous doit être prise en compte.

Pour éviter un surdosage, tenir compte de l'apport total en vitamine D toutes sources confondues, qu'il s'agisse de sources nutritionnelles, d'autres supplémentations contenant déjà cette vitamine, ou en cas de lait supplémenté en vitamine D, ainsi que des médicaments susceptibles d'interagir avec le cacifédiol (voir rubrique 4.5).

Les patients et leurs proches et/ou soignants doivent être informés des recommandations concernant le régime alimentaire et la supplémentation concomitante en calcium et de l'importance de respecter la dose indiquée afin d'éviter un surdosage.

En cas d'apport élevé en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable.

Calculs rénaux : la calcémie doit être surveillée car la vitamine D augmente l'absorption du calcium et peut donc aggraver l'état. Les suppléments de vitamine D ne doivent être administrés à ces patients que si les avantages l'emportent sur les risques.

Insuffisance cardiaque : une prudence particulière est requise. La calcémie doit être surveillée, en particulier chez les patients recevant un traitement par digoxine, car une hypercalcémie et des arythmies peuvent survenir. Il est recommandé d'effectuer un dosage de la calcémie deux fois par semaine en début de traitement.

Hypoparathyroïdie : la 1-alpha-hydroxylase étant activée par l'hormone parathyroïdienne, l'activité du calcifédiol peut diminuer en cas d'insuffisance parathyroïdienne.

Patients en immobilisation prolongée : Une réduction de dose peut parfois être nécessaire pour éviter une hypercalcémie.

Patients atteints de sarcoïdose, de tuberculose ou d'autres maladies granulomateuses : Lorsque la prescription du calcifédiol est envisagée chez ces patients, une évaluation attentive du bénéfice du traitement au regard des risques est nécessaire en raison du risque d'augmentation du métabolisme du calcifédiol en sa forme active (1,25-dihydroxyvitamine D). La calcémie et la calciurie doivent être étroitement surveillées chez ces patients.

Patients sous diurétiques thiazidiques : Il existe un risque accru d'hypercalcémie lors de l'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques car ils réduisent l'excrétion urinaire du calcium. La surveillance de la calcémie doit être renforcée.

Surveillance biologique : l'administration de ce médicament exige un dosage préalable et une surveillance répétée de la calciurie et de la calcémie pour éviter tout risque de sur dosage, 1 à 3 mois après le début du traitement, puis en général tous les 3 mois environ (en cas de traitement prolongé) :

- toute calcémie supérieure à 105 mg/l (2,62 mmol/l) doit faire interrompre le traitement au moins pour trois semaines;

- si la calciurie s'élève à plus de 4 mg/kg/jour (0,1 mmol/kg/jour) chez l'adulte, il faut conseiller une boisson abondante, (chez l'adulte, 2 litres d'eau peu minéralisée par jour) et interrompre le traitement au moins transitoirement. Chez l'enfant, la calciurie normale est inférieure à 5 mg/kg/jour (0,125 mmol par kg par jour).

L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration de 25-OH-D3 de l'ordre de 20 à 30 ng/ml.

Mises en garde concernant le propylène glycol

Ce médicament contient 34,60 mg de propylène glycol par goutte.

L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas.

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

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

Précautions d'emploi

Phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine et autres inducteurs enzymatiques : les inducteurs enzymatiques peuvent réduire les concentrations plasmatiques du calcifediol et des analogues de la vitamine D. Dosage des concentrations plasmatiques de 25-hydroxyvitamine D et adaptation de la supplémentation si nécessaire.

Les glucocorticoïdes peuvent réduire l'effet de la vitamine D et de ses analogues. Dosage des concentrations plasmatiques de 25-hydroxyvitamine D et adaptation de la supplémentation vitaminocalcique si nécessaire.

Associations à prendre en compte

Médicaments qui diminuent l'absorption de la vitamine D et de ses analogues, tels que la cholestyramine, le colestipol ou l'orlistat, et peuvent réduire ses effets : il est recommandé d'espacer les prises de ces médicaments et des analogues de la vitamine D d'au moins 2 heures.

Laxatifs : Risque de diminution de l'efficacité du médicament administré avec les laxatifs, notamment en vue d'explorations endoscopiques. Eviter la prise d'autres médicaments pendant et après l'ingestion dans un délai d'au moins 2 h après la prise du laxatif, voire jusqu'à la réalisation de l'examen.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du calcifédiol chez les femmes enceintes.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un surdosage en vitamine D doit être évité pendant la grossesse car une hypercalcémie prolongée chez l'enfant peut entraîner des troubles du développement physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire et une rétinopathie.

Pendant la grossesse, les femmes doivent suivre les recommandations de leur médecin parce que les besoins peuvent varier en fonction de la sévérité de leur maladie et de leur réponse au traitement.

Allaitement

Le calcifédiol est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'apport de fortes doses de calcifédiol par la mère peut entrainer des taux élevés

de calcitriol dans le lait et provoquer une hypercalcémie chez le nourrisson.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur la fertilité concernant le calcifédiol.

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

Dedrogyl n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont généralement associés à un surdosage.

Les fréquences suivantes sont utilisées dans l'évaluation des effets indésirables :

Très fréquent (> 1/10)

Commun (> 1/100, 1/10)

Peu fréquent (>1/1 000, 1/100)

Rares (> 1/10 000, 1/1 000)

Très rare (1/10 000)

Indéterminé (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

MedDRA System Organ Class	Fréquence	Effet indèsirable
Troubles du système immunitaire	Indeterminée	Réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutanée	Indeterminée	Prurit, rash, érythème, angioedème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Indeterminée	Œdème, lithiase calcique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Indeterminée	Hypercalcémie
Affections du rein et des voies urinaires	Indeterminée	Hypercalciurie, néphrolithiase, néphrocalcinose

Si des effets indésirables surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine D peuvent être similaires à ceux d'autres situations hypercalcémiques et inclure des manifestations neuropsychiatriques telles que difficultés de concentration, confusion, apathie, évanouissement,

fatigue, somnolence, dépression, psychose (dans les cas extrêmes stupeur et coma).

Les symptômes gastro-intestinaux comprennent des nausées récurrentes, des vomissements, des douleurs abdominales, une perte d'appétit, une polydipsie, une anorexie, une constipation, une soif, des ulcères peptiques et une pancréatite.

Les manifestations cardiovasculaires comprennent l'hypertension, un intervalle QT raccourci, un sus-décalage du segment ST et des bradyarythmies avec bloc cardiaque du premier degré à l'ECG.

Les symptômes rénaux comprennent l'hypercalciurie comme signe le plus précoce, la polyurie, la polydipsie, la déshydratation, la néphrocalcinose et l'insuffisance rénale.

Les autres symptômes causés par l'hypercalcémie comprennent la kératopathie en bande, la perte auditive et la calcinose périarticulaire douloureuse.

Conduite d'urgence

Le traitement de la toxicité de la vitamine D consiste en l'arrêt de la supplémentation en vitamine D et la réduction de l'apport alimentaire en calcium.

Il est recommandé d'administrer une solution isotonique de chlorure de sodium pour corriger la déshydratation et restaurer la fonction rénale. Des diurétiques de l'anse peuvent être ajoutés une fois que le volume est rétabli et maintenu. En cas de traitement prolongé au chlorure de sodium et aux diurétiques de l'anse, il est important de remplacer le sodium, le potassium et le chlorure perdus.

Les glucocorticoïdes diminuent les taux plasmatiques de calcium en réduisant l'absorption intestinale du calcium.

Un traitement antirésorptif avec l'utilisation de calcitonine, de bisphosphonates ou des deux peut être utile dans les cas graves.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Le calcifédiol ou 25-hydroxycholécalciférol est le premier métabolite hépatique de la vitamine D3 (cholécalciférol).

Le calcifédiol a une demi-vie plus courte que la vitamine D3 et joue un rôle dans la fonction régulatrice de la parathormone sur l'équilibre calcium-phosphore.

L'administration de calcifédiol court-circuite la phase hépatique du métabolisme de la vitamine D et apporte ainsi directement dans l'organisme ce premier métabolite.

Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce :

- dans l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et le phosphore, la perméabilité des membranes cellulaires et facilite la transformation des sels alcalins de calcium en sel acide plus soluble,
- sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation,
- dans le rein : dont elle module l’excrétion de calcium et de phosphate.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le calcifédiol ou 25-hydroxycholécalciférol, obtenu par synthèse, est le premier métabolite de la vitamine D3 issu à l'état naturel de l'hydroxylation sur le carbone 25 de la vitamine D3 clans le

foie. Le calcifédiol est ainsi la forme circulante de la vitamine D.

Après administration orale chez l'homme, les concentrations maximales dans le plasma sont atteintes 4 à 8 heures après la prise.

Sa demi-vie est de l'ordre de 18 à 21 jours et son stockage dans les graisses est moins important que celui de la vitamine D en raison, vraisemblablement, de sa plus faible liposolubilité.

La circulation entérohépatique a été démontrée.

Enfin le calcifédiol subit, dans le rein, une seconde hydroxylation via la 1-alpha hydroxylase ou CYP27B1 donnant naissance au 1,25- dihydroxycholécalciférol ou calcitriol qui est la forme active de la vitamine D.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études chez l’animal après administrations répétées montrent que les souris et rats traités avec des doses élevées de calcifédiol présentent des effets liés essentiellement à son action pharmacologique (hypercalcémie, hypercalciurie, calcifications rénales et pulmonaires).

Le calcifédiol n’a pas de potentiel génotoxique.

Aucune étude de cancérogénèse avec le calcifédiol n’a été réalisée.

Les études de toxicologie sur la reproduction menées chez la souris, le rat et le lapin ont montré que le calcifédiol est tératogène (malformations squelettiques, hydrocéphalie, exencéphalie, sténose aortique). Chez le lapin, ces effets se produisent à 400 fois la dose maximale recommandée en clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Propylène glycol (E1520).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Sans objet.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en flacon (verre jaune de type III) muni d'un compte-gouttes en polyéthylène basse densité fermé par un bouchon en polyéthylène haute densité.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

DESMA PHARMA

111, AVENUE VICTOR HUGO
75784 PARIS CEDEX 16

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 317 863 2 0 : 10 ml en flacon compte-gouttes (verre jaune).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II