

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OSSOPAN 600 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Extrait d'os total (exprimé en matière sèche) (complexe osséine-hydroxyapatite anhydre)*...
600.00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

*soit 321 mg d'hydroxyapatite correspondant en Calcium à 129 mg ou 3,24 mmol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de couleur jaune, biconvexe.

Diamètre proche de 12,2 mm, épaisseur proche de 5,7mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OSSOPAN est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.

- Carence calcique, notamment en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
- Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de reprise de la mobilité).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS.

Adulte :

8 comprimés par jour, soit 1 g de calcium-élément par jour et 480 mg de phosphore-élément par jour.

Enfant de plus de 6 ans :

4 à 8 comprimés par jour, soit 500 mg à 1 g de calcium-élément par jour et 240 à 480 mg de phosphore-élément par jour.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et patients sous hémodialyse,
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires,
- Immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie : le traitement calcique ne doit être administré qu'à la reprise de la mobilité,
- Enfant de moins de 6 ans en raison de la forme pharmaceutique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Liées au calcium

Il existe un risque d'hypercalcémie dans les situations suivantes :

Administration conjointe de vitamine D :

L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance de la calcémie et de la calciurie. En cas d'augmentation du taux de calcium sérique ou urinaire, la posologie doit être ajustée en conséquence.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.

Traitement au long cours et/ou insuffisance rénale légère à modérée :

En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale légère à modérée, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24h (300 mg/24h) chez les hommes, 6,25 mmol/24h (250 mg/24h) chez les femmes (voir rubrique 4.3).

Chez les patients avec antécédents de néphrolithiase calcique, il est recommandé de :

- respecter les mesures diététiques préventives classiques (eau, sels, protéines animales...),
- limiter la quantité de calcium apportée par OSSOPAN à 500 mg/jour,
- adapter l'apport en calcium de l'alimentation afin de ne pas dépasser une dose quotidienne totale de 1500 mg de calcium (c'est-à-dire un apport total en calcium provenant des aliments et d'une supplémentation),
- éviter l'association avec la Vitamine D.

Patients âgées :

Chez les patients âgés traités par des glycosides cardiaques et/ou des diurétiques en particulier, la calcémie doit être régulièrement surveillée et la posologie doit être adaptée en conséquence (voir rubrique 4.5).

L'hypercalcémie sur une période prolongée peut provoquer une calcification des tissus mous et une insuffisance rénale irréversible. Par conséquent, OSSOPAN doit être arrêté et, en fonction de la gravité des symptômes cliniques et biologiques, la prise en charge clinique doit être adaptée (voir rubrique 4.9).

Il existe un risque de syndrome lait-alcalin (hypercalcémie, alcalose et insuffisance rénale) lors de l'utilisation concomitante d'OSSOPAN avec :

- d'autres préparations/aliments contenant des composés alcalins (tels que des médicaments antiacides résorbables (par exemple le bicarbonate de sodium)),
- et/ou une dose élevée de calcium.

Dans ce cas, un contrôle régulier de la calcémie et urinaire est recommandé pour ajuster la posologie de chaque médicament.

Liées au phosphore

Pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée, une surveillance de la phosphorémie est recommandée.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Diurétiques thiazidiques :

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium. En raison du risque accru d'hypercalcémie, la calcémie doit être régulièrement surveillée lors de l'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques.

+ Glycosides cardiaques :

L'hypercalcémie peut augmenter la toxicité des glycosides cardiaques lors d'un traitement par le calcium. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance par électrocardiogramme (ECG) et dosage des taux de calcium sérique.

+ Cyclines :

Risque de diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de la formation de chélates.

Prendre OSSOPAN à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Biphosphonates :

Risque de diminution de l'absorption digestive des biphosphonates en raison de la formation de chélates.

Prendre OSSOPAN à distance des biphosphonates (plus de 2 heures, si possible).

+ Médicaments contenant du Fer et/ou du Zinc :

Risque de diminution de l'absorption intestinale des médicaments à base de fer et de zinc en raison de formation de chélates. Prendre OSSOPAN à distance des médicaments à base de fer et de zinc (plus de 2 heures, si possible).

+ Quinolones :

Risque de diminution de l'absorption intestinale des quinolones en raison de la formation de chélates.

Prendre OSSOPAN à distance des quinolones (plus de 2 heures, si possible).

+ Glucocorticoïdes :

Risque de diminution de l'absorption intestinale du calcium. En cas de prise concomitante avec des glucocorticoïdes, il pourrait être nécessaire d'augmenter la posologie d'OSSOPAN.

+ Strontium :

Risque de diminution de l'absorption intestinale du strontium. Prendre OSSOPAN à distance du strontium (plus de 2 heures, si possible).

+ Hormones thyroïdiennes :

Risque de réduction de l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes. Prendre OSSOPAN à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).

+ Estramucine :

Risque de diminution de l'absorption digestive de l'estramucine, quand l'administration est concomitante avec des médicaments à base de calcium. Prendre OSSOPAN à distance de l'estramucine (plus de 2 heures, si possible).

+ Inhibiteurs d'intégrase (dolutégravir, bictégravir, elvitégravir) :

Le calcium diminue l'absorption digestive des inhibiteurs d'intégrase. Les sels de calcium et les inhibiteurs d'intégrase peuvent être co-administrés s'ils sont pris au cours d'un repas. À jeun, l'inhibiteur d'intégrase doit être pris 2 heures avant ou 6 heures après les sels de calcium.

+ Fluorure :

Les données suggèrent une absence d'interactions pharmacocinétiques entre le complexe d'osséine hydroxyapatite et le fluor. Cependant, des études d'interactions réalisées avec d'autres suppléments de calcium indiquent que l'administration concomitante entraîne une concentration plasmatique maximale de fluorure réduite et retardée. L'excrétion urinaire de fluorure était également réduite en cas d'administration concomitante avec des sels de calcium. Par mesure de précaution, un intervalle d'au moins 2 heures est à observer entre la prise de fluorure et celle du complexe d'osséine hydroxyapatite.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né lié au complexe d'osséine hydroxyapatite.

Les données issues d'un grand nombre de femmes enceintes exposées aux sels de calcium n'indiquent aucun effet délétère sur le déroulement de la grossesse, la santé du fœtus ou du nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal recevant le complexe d'osséine hydroxyapatite n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

OSSOPAN peut être utilisé pendant la grossesse si cliniquement nécessaire.

Allaitement

L'excrétion du complexe d'osséine hydroxyapatite dans le lait n'a pas été évaluée chez l'animal. Des études de supplémentation ont montré que la sécrétion de calcium dans le lait maternel n'est pas modifiée par l'augmentation de l'apport calcique pendant l'allaitement, même chez les femmes ayant un faible apport en calcium.

Le complexe d'osséine hydroxyapatite, en particulier le calcium, est potentiellement excrété dans le lait maternel chez la femme, mais à des doses thérapeutiques d'OSSOPAN, aucun effet délétère n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.

OSSOPAN peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ne mettent pas en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité des mâles et des femelles.

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

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'impact du complexe d'osséine hydroxyapatite sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classes de systèmes d'organes MedDRA en fonction de leur fréquence, selon les conventions suivantes : très fréquents : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 à < 1/10), peu fréquents (? 1/1 000 à < 1/100), rares (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de Systèmes d'organes	Termes MedDRA (Fréquences indéterminées)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercalcémie (en cas de traitement prolongé et/ou à fortes doses).
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, constipation, nausées, vomissements.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit.
Affection du rein et des voies urinaires	Hypercalciurie (en cas de traitement prolongé et/ou à fortes doses).

* Les douleurs abdominales comprennent les douleurs abdominales hautes supérieures signalées lors des essais cliniques.

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

Le surdosage avec OSSOPAN est peu probable.

Les symptômes et traitements décrits sont ceux rencontrés avec les sels de calcium (surdosage : 2000 mg / jour de calcium).

Symptômes

L'hypercalcémie modérée est généralement asymptomatique. À des niveaux de concentration plus élevés, les symptômes cliniques sont pour la plupart reliés à l'hypercalcémie et sont non-spécifiques, tels que : polydipsie, polyurie, nausées, vomissement, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation, perte d'appétit, arythmie, faiblesse, néphrocalcinose, néphrolithiase, troubles mentaux ou douleurs osseuses.

L'hypercalcémie sévère constitue une urgence métabolique et thérapeutique majeure pouvant conduire au coma et au décès par arrêt cardiaque. De plus, une hypercalcémie sur une période prolongée peut provoquer une calcification des tissus mous et une insuffisance rénale irréversible (voir rubrique 4.4).

Traitement

En cas de surdosage, la supplémentation en calcium doit être interrompue et en fonction de la sévérité des symptômes cliniques et biologiques, la prise en charge standard comprend la réhydratation avec correction des anomalies des électrolytes plasmatiques. Si nécessaire, un traitement pharmacologique avec des diurétiques et/ou des corticostéroïdes et/ou des bisphosphonates et/ou de la calcitonine est initié. Une dialyse péritonéale ou une hémodialyse peut être nécessaire pour certains patients.

Le syndrome lait-alkalin peut survenir chez les patients qui ingèrent de grandes quantités de calcium et d'alkalin absorbable (voir rubrique 4.4). Dans les cas bénins, elle peut être inversée en arrêtant la prise de suppléments de calcium et d'alkalins absorbables. Dans les cas graves, une hospitalisation peut être nécessaire pour prendre en charge ce syndrome.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME, code ATC : A12A.

Les essais cliniques réalisés chez l'homme confirment que l'administration orale du complexe d'osséine hydroxyapatite présente un effet anabolisant sur le métabolisme osseux, supérieur à celui observé avec un supplément de calcium seul.

Des méta-analyses évaluant l'efficacité d'OSSOPAN dans la prévention de la perte osseuse chez les femmes en périménopause et chez les adultes ayant un diagnostic clinique d'ostéoporose ou des facteurs de risque ostéoporotiques, ont montré qu'OSSOPAN est plus efficace dans la prévention de la perte osseuse trabéculaire lombaire (préservation de la densité minérale osseuse) que le carbonate de calcium à des doses quotidiennes équivalentes de calcium (700-1400mg).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les études cliniques utilisant du calcium radiomarqué (^{47}Ca) comme traceur montrent une absorption intestinale du calcium radiomarqué.

Le complexe d'osséine hydroxyapatite est dissous lentement, permettant une absorption continue le long du tractus gastro-intestinal, y compris une absorption plus distale du calcium. Donc l'administration de ce médicament n'entraîne pas de pics d'hypercalcémie comme

observés avec les sels de calcium.

Distribution et Biotransformation

Les composants minéraux des os et des dents contiennent 99% du calcium de l'organisme principalement sous forme de complexe d'hydroxyapatite. Le 1% restant est présent dans les fluides intra- et extracellulaires. Environ 50% de la teneur en calcium sanguin se trouve sous forme ionisée physiologiquement active, dont environ 10% sous forme complexée avec du citrate, du phosphate ou d'autres anions. Les 40% restants du calcémie sont liés aux protéines, principalement à l'albumine.

Elimination

Le calcium est excrété dans l'urine, les selles et la sueur. L'excrétion urinaire dépend de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire.

Population spéciale

Le calcium étant principalement excrété par voie rénale, des précautions doivent être prises lors de l'administration du complexe d'osséine hydroxyapatite à des patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.3 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie après administration répétée, de génotoxicité et de toxicité de la reproduction n'ont pas révélé de risques spécifiques pour la santé humaine en relation avec l'administration du complexe d'osséine hydroxyapatite.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Amidon de pomme de terre,
Cellulose microcristalline (E460),
Stéarate de magnésium (E470b),
Silice colloïdale anhydre (E551).

Pelliculage :

Hypromellose (E464),
Macrogol 6000 (E1521),
Oxyde de fer jaune (E172),
Dioxyde de titane (E 171),
Talc (E553b).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT

LES CAUQUILLOUS

81500 LAVAUUR

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

- 34009 323 952 3 1 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC /PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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

Médicament non soumis à prescription médicale.