

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

D-CURE 5600 UI gélules.
D-CURE 12500 UI gélules.
D-CURE 25000 UI gélules.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

D-CURE 5600 UI:
1 gélule contient 0,14 mg de cholécalférol (vitamine D3, équivalent à 5600 UI).
D-CURE 12500 UI:
1 gélule contient 0,3125 mg de cholécalférol (vitamine D3, équivalent à 12500 UI).
D-CURE 25000 UI:
1 gélule contient 0,625 mg de cholécalférol (vitamine D3, équivalent à 25000 UI).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule en gélatine transparente contenant de l'huile claire, légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement initial de la carence symptomatique en vitamine D chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

D-CURE 5600 UI:
Dose recommandée : 2-4 gélules (11.200 – 22.400 UI) par semaine, en fonction des taux sériques de 25-hydroxycolécalférol (25 (OH) D) souhaitables, de la gravité de la maladie et de la réponse du patient au traitement.

D-CURE 12500 UI:
Dose recommandée : 1-2 gélules (12.500 – 25.000 UI) par semaine, en fonction des taux sériques de 25-hydroxycolécalférol (25 (OH) D) souhaitables, de la gravité de la maladie et de la réponse du patient au traitement.

D-CURE 25000 UI:
Dose recommandée : 1 gélule par semaine.

Après le premier mois, des doses plus faibles peuvent être envisagées, en fonction des taux sériques de 25-hydroxycolécalférol (25 (OH) D) souhaitables, de la gravité de la maladie et de la réponse du patient au traitement. Il est également possible de suivre les recommandations posologiques nationales pour le traitement des carences en vitamine D.

Populations particulières

Population pédiatrique

D-CURE gélules n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Patients avec une insuffisance rénale

D-CURE gélules doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale moyenne à modérée. L'effet sur le métabolisme du calcium et du phosphate doit être contrôlé (voir rubrique 4.4).

D-CURE gélules ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Dosage avec une insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est requis.

Mode d'administration

Ce médicament doit être pris par voie orale.

La gélule doit être avalée entière avec de l'eau, de préférence avec le repas principal de la journée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypercalcémie et/ou hypercalciurie
- Lithiase rénale et/ou néphrocalcinose
- Insuffisance rénale grave
- Hypervitaminose D
- Pseudo-hypoparathyroïdisme puisque le besoin en vitamine D peut être réduit lors de phases de sensibilité normale à la vitamine D, impliquant un risque de surdosage prolongé. Des dérivés de la vitamine D qui se régulent mieux sont disponibles dans ces cas.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le médicament hautement dosé en vitamine D3 peut facilement provoquer une intoxication à la vitamine D lorsque des erreurs de dosage sont commises. En conséquence, des cas graves d'hypercalcémie ont été rapportés suite à une dose élevée de vitamine D.

En cas de traitement avec D-CURE gélules, il est recommandé de contrôler les taux de calcium dans le sang et les urines ainsi que la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique. La surveillance est particulièrement importante chez les personnes âgées et lors d'un traitement concomitant par glycosides cardiaques ou diurétiques. En cas d'hypercalcémie, le traitement doit être interrompu. Si des signes de dysfonction rénale apparaissent, il est recommandé d'ajuster le dosage en fonction du taux de calcium dans le sang.

Chez les patients souffrant d'hypercalcémie infantile idiopathique (par exemple : mutation du CYP24A1 ou SLC34A1), le risque de développer de l'hypercalcémie et des effets secondaires (tels que hypercalciurie, néphrocalcinose, néphrolithiase) est augmenté à cause de l'accumulation de vitamine D active. En début de traitement avec la vitamine D, l'hypercalcémie infantile idiopathique peut être asymptomatique et non diagnostiquée. Elle peut être dévoilée et devenir cliniquement apparente après supplémentation en vitamine D.

D-CURE gélules doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles de l'excrétion urinaire de calcium et de phosphate, chez les patients traités par des dérivés de benzothiadiazine et chez les patients immobilisés (risque d'hypercalcémie et hypercalciurie). Les taux de calcium dans le sang et les urines doivent être contrôlés chez ces patients.

D-CURE gélules doit être prescrit avec prudence aux patients souffrant de sarcoïdose compte tenu du risque de conversion accrue de vitamine D en son métabolite actif. Il y a lieu de surveiller la calcémie et la calciurie chez ces patients.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale moyenne à modérée traités avec D-CURE gélules, il y a lieu de surveiller l'effet sur le métabolisme calcique et phosphorique.

D-CURE gélules ne doit pas être utilisé chez les patients particulièrement susceptibles de développer des calculs rénaux contenant du calcium.

Afin d'éviter un surdosage en vitamine D, toutes les sources potentielles de vitamine D, telles que les autres médicaments contenant de la vitamine D, les aliments, les aliments enrichis en vitamine D, les compléments alimentaires, etc... doivent être pris en compte lors de la prescription de D-CURE gélules.

Pendant le traitement, un apport adéquat de calcium par l'alimentation doit être garanti.

L'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium ne peut se faire que sous surveillance médicale. Dans de tels cas, les taux de calcium dans le sang et dans les urines doivent être contrôlés (voir ci-dessus).

Population pédiatrique

D-CURE gélules n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

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

La phénytoïne ou les barbituriques peuvent réduire l'effet de la vitamine D.

Le traitement par diurétiques thiazidiques peut conduire à une hypercalcémie à cause d'une réduction de l'élimination rénale du calcium. Par conséquent, il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de calcium dans le sang et les urines lors d'un traitement prolongé.

L'administration concomitante de glucocorticoïdes peut réduire l'effet de la vitamine D.

La toxicité des glucosides cardiaques peut être augmentée pendant un traitement par la vitamine D en raison de l'augmentation du taux de calcium (risque d'arythmies cardiaques). Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance par électrocardiogramme (ECG) et par dosage des taux de calcium dans le sang et les urines.

Un traitement simultané avec des résines échangeuses d'ions telles que la cholestyramine, les laxatifs tels que l'huile de paraffine ou les inhibiteurs de lipase tel que l'orlistat peut réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D.

Les patients doivent prendre la vitamine D au moins une heure avant ou 4-6 heures après afin de minimiser les interférences potentielles avec leur absorption.

L'actinomycine qui est un agent cytotoxique et les antifongiques imidazoles interfèrent avec l'activité de la vitamine D en inhibant la conversion de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D par l'enzyme rénale, 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase.

La rifampicine peut réduire l'efficacité du cholécalférol en induisant des enzymes hépatiques.

L'isoniazide peut réduire l'efficacité du cholécalférol en inhibant l'activation métabolique de la vitamine D.

L'utilisation concomitante avec des produits contenant du calcium administrés à fortes doses peut augmenter le risque d'hypercalcémie. Les taux de calcium dans le sang et les urines doivent donc être régulièrement contrôlés.

Les produits contenant du magnésium (comme les antiacides) ne peuvent pas être pris pendant un traitement avec la vitamine D en raison du risque d'hypermagnésémie.

Les produits contenant du phosphore utilisés à fortes doses et administrés concomitamment peuvent augmenter le risque d'hyperphosphatémie.

La vitamine D peut augmenter l'absorption intestinale de l'aluminium et donc augmenter les taux d'aluminium dans le sang. L'utilisation à long terme ou excessive des antiacides contenant de l'aluminium doit être évitée.

La combinaison de D-CURE gélules avec des métabolites ou des analogues de la vitamine D doit être évitée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Pendant la grossesse et l'allaitement, ce produit à haute dose n'est pas recommandé et un produit à plus faible dose doit être utilisé.

Pendant la grossesse et l'allaitement, une prise adéquate de vitamine D est nécessaire. La dose journalière de vitamine D recommandée pendant la grossesse et l'allaitement suit les directives nationales et est autour de 600 UI.

Grossesse

Un surdosage en vitamine D doit être évité pendant la grossesse car une hypercalcémie prolongée peut entraîner un retard physique et mental, une sténose aortique supra-valvulaire et une rétinopathie chez l'enfant (voir rubrique 4.4).

Durant la grossesse, la dose journalière ne doit pas dépasser 4000 UI de vitamine D. Des études effectuées chez l'animal avec des doses élevées de vitamine D ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

La vitamine D à forte dose ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement. La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel. Si un traitement avec D-CURE gélules est indiqué pendant l'allaitement, cela devrait être pris en compte lors de l'administration de vitamine D supplémentaire à l'enfant.

Fertilité

Des niveaux endogènes normaux de vitamine D ne devraient pas avoir d'effets néfastes sur la fertilité. L'impact de doses élevées de vitamine D sur la fertilité n'est pas connu.

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

Il n'y a pas de données sur les effets de D-CURE gélules sur la capacité à conduire. Cependant, un effet sur cette capacité est peu probable.

4.8 Effets indésirables

Le cholécalférol peut provoquer les effets indésirables suivants, en particulier en cas de surdosage:

Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies en utilisant la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences des effets indésirables ne sont pas connues, car aucun essai clinique plus important n'a été mené, ce qui permettrait une estimation des fréquences. Les réactions suivantes ont été rapportées:

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke ou œdème laryngé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

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

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : constipation, flatulence, nausée, douleur abdominale, maux d'estomac, diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, éruption cutanée, urticaire.

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.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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

Une intoxication peut survenir chez les patients ayant un taux plasmatique de 25(OH)D supérieur à 150 ng/ml. Le risque entre les individus est variable et dépend de la dose et de la durée du traitement. Par conséquent, il est déconseillé de prendre de la vitamine D sans surveillance médicale.

Symptômes du surdosage

Un surdosage entraîne des taux élevés de phosphore dans le sang et les urines, ainsi qu'une hypercalcémie, provoquant des dépôts de calcium dans les tissus et surtout dans les reins (néphrolithiase, néphrocalcinose) et les vaisseaux.

Les symptômes d'intoxication ne sont pas spécifiques et peuvent inclure : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, manque d'appétit, perte de poids, fatigue, maux de tête, faiblesse musculaire, hypertension, somnolence, vertige, polydipsie, polyurie, nycturie, déshydratation, hydrose, agitation, irritabilité and fièvre. Une intoxication sévère peut entraîner une arythmie cardiaque, alors qu'une hypercalcémie extrême peut conduire au coma, voire au décès. Les résultats des analyses biochimiques typiques incluent l'hypercalcémie, l'hypercalciurie, ainsi qu'une augmentation de la concentration de 25-hydroxycholecalciférol dans le sang.

Traitement du surdosage

Les symptômes du surdosage chronique à la vitamine D peuvent exiger une diurèse forcée ainsi que l'administration de glucocorticoïdes ou de calcitonine.

Le surdosage exige de prendre des mesures pour traiter l'hypercalcémie, qui peut s'avérer persistante et dans certaines circonstances, peut mettre en jeu le pronostic vital.

La première mesure consiste à suspendre le traitement à base de vitamine D ; il faut plusieurs semaines pour normaliser l'hypercalcémie causée par une intoxication à la vitamine D.

En fonction du degré de l'hypercalcémie, il est conseillé de suivre un régime faible en calcium ou sans calcium, de boire abondamment, d'augmenter l'excrétion urinaire en prenant un diurétique tel que le furosémide, ainsi que d'administrer un glucocorticoïde et de la calcitonine.

Si la fonction rénale est adéquate, les taux de calcium pourront être diminués par des perfusions de solution isotonique de chlorure de sodium (3 à 6 litres en 24 heures) en conjonction avec du furosémide et, dans certains cas, avec 15 mg/kg de poids corporel/heure d'édétate de sodium combiné à une surveillance continue du calcium et d'un ECG. En cas d'oligoanurie, en revanche, une hémodialyse (dialysat sans calcium) est nécessaire.

Il n'existe aucun antidote particulier.

Il est recommandé de rappeler les symptômes de surdosage potentiel aux patients suivant un traitement avec des doses plus élevées de vitamine D.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vitamine D et analogues, cholécalciférol, code ATC : A11CC05.

Le cholécalciférol (vitamine D3) est synthétisé par la peau après exposition aux rayons UV, et est converti en sa forme biologique active, le 1,25-dihydroxycholécalciférol, en deux étapes d'hydroxylation : la première dans le foie (position 25) et ensuite dans les tissus rénaux (position 1). Avec à la parathormone et la calcitonine, le 1,25-dihydroxycholécalciférol a un impact considérable sur la régulation du métabolisme du calcium et du phosphate. En cas de carence en vitamine D, le squelette ne calcifie pas (provoquant le rachitisme) ou les os se décalcifient (provoquant une ostéomalacie).

D'après le mode de production, la régulation physiologique et le mécanisme d'action, la vitamine D3 doit être considérée comme le précurseur d'une hormone stéroïde. Outre la production physiologique par la peau, le cholécalciférol peut être apporté par l'alimentation ou sous forme de médicament. Puisque dans ce dernier cas l'inhibition de la synthèse de la vitamine D cutanée est contournée, un surdosage et une intoxication sont possibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La vitamine D est pratiquement totalement absorbée des aliments, avec les lipides alimentaires. Les doses supérieures sont absorbées à un ratio d'environ 2:3. La peau exposée aux rayons UV synthétise la vitamine D à partir du 7-déhydrocholestérol. La vitamine D est transportée vers le foie via des protéines de transport spécifiques. Dans le foie, elle est métabolisée par une hydrolase microsomale en 25-hydroxy-cholécalciférol. La vitamine D et ses métabolites sont excrétés dans la bile et les selles.

La vitamine D est stockée dans les tissus adipeux et a par conséquent une longue demi-vie biologique. Après ingestion de doses élevées de vitamine D, les concentrations de 25-hydroxyvitamin D dans le sang peuvent être augmentées pendant plusieurs mois. L'hypercalcémie due à un surdosage peut durer plusieurs semaines (voir section 4.9 « Surdosage »).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études non-cliniques de dose unique ou répétée, des effets ont été observés uniquement après administration de forte dose. A très haute dose, un effet tératogène a été observé dans les études chez l'animal. Des niveaux endogènes normaux de cholécalciférol ne présentent pas d'activité mutagène dans la batterie standard de tests ni d'activité carcinogène.

Il n'y a pas de données de sécurité pertinentes autres que celles déjà reprises dans les autres rubriques de ce RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Acétate de tout-*rac*- α - tocophéryle
- Huile d'olive raffinée
- Gélatine (E441)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

D-CURE 5600 UI gélules: Plaquettes en PVdc/PE/PVC / aluminium, prédécoupées ou non, contenant 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 et 48 (4x12 ou 6x8) (emballage clinique) gélules.

D-CURE 12500 UI gélules: Plaquettes en PVdc/PE/PVC / aluminium, prédécoupées ou non, contenant 1, 2, 3, 4, 8, 12 et 48 (4x12 ou 6x8) (emballage clinique) gélules.

D-CURE 25000 UI gélules: Plaquettes en PVC/aluminium, prédécoupées ou non, contenant 1, 2, 3, 4, 12 et 48 (4x12 ou 6x8) (emballage clinique) gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Bruxelles
Tél. +32 2 411 48 28

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D-Cure 5600 UI : BE597502

LU : 2022070167

- 0933806 (1 gélule)
- 0933823 (2 gélules)
- 0933837 (3 gélules)

- 0933841 (4 gélules)
- 0933854 (8 gélules)
- 0933868 (12 gélules)
- 0933871 (24 gélules)
- 0933885 (48 gélules)

D-Cure 12500 UI : BE597511

LU : 2022070168

- 0933899 (1 gélule)
- 0933904 (2 gélules)
- 0933918 (3 gélules)
- 0933921 (4 gélules)
- 0933935 (8 gélules)
- 0933949 (12 gélules)
- 0933952 (48 gélules)

D-Cure 25000 UI :

BE535191

LU : 2019050071

- 0871202 (1 gélule)
- 0871216 (2 gélules)
- 0871233 (3 gélules)
- 0871247 (4 gélules)
- 0882903 (12 gélules)
- 0885757 (48 : 4x12 gélules)
- 0943833 (48 : 6x8 gélules)

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

Date de première autorisation : 13/11/2017 (25000 UI) – 06/12/2021 (5600 UI – 12500 UI)

Date de dernier renouvellement : 13/11/2022 (25000 UI)

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2024

Date d'approbation : 02/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS:
<http://notices.fagg-afmps.be>