

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

D-Cure Forte 100.000 U.I., solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

D-Cure Forte 100.000 U.I. :

Chaque ampoule de 1 ml contient 2,5 mg de cholécalférol, soit l'équivalent de 100.000 U.I. de vitamine D.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution huileuse claire, légèrement jaunâtre, avec un arôme d'orange.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement initial de la carence symptomatique en vitamine D (sérum 25 (OH) D < 25 nmol/l correspondant à < 10 ng/ml) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le dosage doit être déterminé individuellement par le médecin traitant.

Pour démarrer le traitement de la carence en vitamine D, et sous réserve d'une surveillance médicale, il est recommandé d'administrer une dose unique de 100.000 U.I. sur 1 semaine.

Il est possible d'administrer 1 ampoule de D-Cure Forte 100 000 U.I. en une seule dose ou 4 ampoules de vitamine D 25.000 U.I. par semaine. (100.000 U.I. voir section 4.4).

La poursuite du traitement avec D-Cure Forte doit être décidée par le médecin traitant. Il convient de contrôler le 25-hydroxycalférol sanguin et le calcium plasmatique après le début du traitement. La nécessité d'une surveillance supplémentaire sera décidée au cas par cas, en fonction de la dose administrée et des besoins individuels du patient. La dose d'attaque du traitement contre les carences en vitamine D doit être suivie d'une dose d'entretien de (cholé)calciférol. La thérapie d'entretien requiert des concentrations de cholécalférol moins importantes.

Il est également possible de suivre les recommandations posologiques nationales pour le traitement des carences en vitamine D.

Populations à risque

Insuffisance rénale

D-Cure Forte ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de D-Cure Forte dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

La solution doit être administrée avec une cuillère. La durée d'utilisation dépend de l'évolution de la maladie.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypercalcémie et/ou hypercalciurie
- Lithiase rénale
- 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.
- Population pédiatrique (< 18 ans).
- Apport supplémentaire d'autres préparations contenant de la vitamine D.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les solutions hautement concentrées en vitamine D3 peuvent 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 prolongé avec D-Cure Forte, 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 ou de signes de dysfonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu. Il est recommandé de réduire le dosage ou d'interrompre le traitement si la calciurie dépasse 7,5 mmol/24 heures (300 mg/24 heures).

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 Forte 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 Forte 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.

Il y a lieu de surveiller l'effet sur le métabolisme calcique et phosphorique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale traités avec D-Cure Forte.

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

Il a été rapporté que l'administration par voie orale d'une dose élevée de vitamine D (500 000 UI par bolus annuel unique) chez les patients âgés entraînait un risque accru de fractures, l'augmentation la plus importante étant observée au cours des trois premiers mois après l'administration.

Population pédiatrique

D-Cure Forte est contre-indiqué 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 augmenté 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 ou les laxatifs tels que l'huile de paraffine peut réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D.

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 cholécalciférol en induisant des enzymes hépatiques.

L'isoniazide peut réduire l'efficacité du cholécalciférol en inhibant l'activation métabolique du cholécalciférol.

La combinaison de D-Cure Forte 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, la formulation à haute dose n'est pas recommandée et une formulation à faible teneur doit être utilisée.

Grossesse

Une carence en vitamine D est nocive pour la mère et l'enfant. Des doses élevées de vitamine D ont montré des effets tératogènes lors d'études animales (voir rubrique 5.3). 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).

En cas de carence en vitamine D, la dose recommandée dépend des directives nationales. Cependant, la dose maximale ne doit pas dépasser 4 000 U.I. / jour. Le traitement des femmes enceintes avec des doses élevées de vitamine D n'est pas recommandé.

Allaitement

La vitamine D3 et ses métabolites passent dans le lait maternel. Cela devrait être pris en compte lors de l'administration de vitamine D supplémentaire à l'enfant. Le traitement avec la vitamine D à forte dose n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Des niveaux endogènes normaux de vitamine D ne devraient pas avoir d'effets néfastes sur la fertilité.

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 Forte sur la capacité à conduire. Cependant, un effet sur cette capacité est peu probable.

4.8 Effets indésirables

Le cholécalciférol 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

4.9 Surdosage

Symptômes du surdosage

L'ergocalciférol (vitamine D2) et le cholécalciférol (vitamine D3) présentent un index thérapeutique relativement faible. Le seuil d'intoxication à la vitamine D se situe entre 40 000 et 100 000 U.I. par jour pendant 1 à 2 mois chez une personne présentant une fonction parathyroïdienne normale. Les nourrissons et

les jeunes enfants peuvent être sensibles à des concentrations beaucoup plus faibles. Par conséquent, il est déconseillé de prendre de la vitamine D sans surveillance médicale.

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 sont peu caractéristiques et peuvent inclure : nausées, vomissements, diarrhée également dans un premier temps, suivis de constipation, perte d'appétit, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, douleurs articulaires, faiblesse musculaire, somnolence persistante, azotémie, polydipsie et polyurie et, au stade final, déshydratation. 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 peut 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'oligo-anurie, 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 chronique avec des doses plus élevées de vitamine D (nausées, vomissements, diarrhée également dans un premier temps, suivie d'une constipation, anorexie, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, douleurs articulaires, faiblesse musculaire, somnolence persistante, azotémie, polydipsie et polyurie).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Vitamine D, cholecalciférol

Code ATC : A11CC05

Le cholecalciférol (vitamine D3) est synthétisé par la peau après exposition aux rayons UV, et est converti en sa forme biologique active, le 1,25-dihydroxycholecalciférol, en deux étapes d'hydroxylation : la première dans le foie (position 25) et ensuite dans les tissus rénaux (position 1). Avec la parathormone et la calcitonine, le 1,25-dihydroxycholecalciférol 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. L'ergocalciférol (vitamine D2) est synthétisé par les plantes. Les êtres humains le métabolisent de la même manière que le cholécalciférol. Il a les mêmes effets qualitatifs et quantitatifs.

Un sujet adulte a besoin d'une dose journalière de 5 µg, soit 200 U.I. de vitamine D. Un adulte en bonne santé peut couvrir ses besoins en produisant par lui-même de la vitamine D grâce à une exposition suffisante au soleil. L'apport en vitamine D par l'alimentation ne joue qu'un rôle secondaire mais peut s'avérer important dans certaines conditions critiques (climat, mode de vie).

L'huile de foie de poisson et le poisson sont particulièrement riches en vitamine D ; l'on retrouve de faibles quantités dans la viande, le jaune d'œuf, le lait, les produits laitiers et l'avocat.

Des maladies dues à des carences peuvent survenir, entre autres, chez les nouveau-nés prématurés, chez les nourrissons nourris exclusivement au sein pendant plus de six mois sans apport alimentaire contenant du calcium et chez les enfants suivant un régime végétarien. Les causes des rares carences en vitamine D chez les adultes peuvent être un apport alimentaire inadéquat, une exposition insuffisante aux rayons UV, une malabsorption et maldigestion, une cirrhose du foie ainsi qu'une insuffisance rénale.

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 hydroxylase microsomale en 25-hydroxy-cholécalciférol. La vitamine D et ses métabolites sont éliminés 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

Le cholécalciférol s'est révélé tératogène à fortes doses chez l'animal (4 à 15 fois la dose humaine). La progéniture de lapines traitée avec de fortes doses de vitamine D présentait des lésions anatomiquement semblables à celles de la sténose aortique supra-avalvulaire et, la progéniture qui ne présentait pas de tels changements, montre une toxicité vasculaire similaire à celle observée chez les adultes après une toxicité aiguë en vitamine D.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de tocophérol,
Oléate de polyglycérol (E475),
Huile d'olive raffinée,
Essence d'écorce d'orange douce

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30° C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules PVC / PVDC / PE: l'emballage contient des ampoules thermoformées transparentes en PVC / PVDC / PE de 1, 2, 3 ou 4 ampoules de 1 ml. Chaque boîte de 1, 2, 3 ou 4 ampoules est emballée dans une boîte en carton imprimée avec la notice (1, 2, 3, 4 ampoules par boîte).

Ampoules PVC / PVDC / PE en sachet transparent: l'emballage est une ampoule thermoformée en PVC / PVDC / PE de 1, 2, 3 ou 4 ampoules de 1 ml. Chaque emballage de 1, 2, 3 ou 4 ampoules est emballé dans une pochette transparente thermosoudée (pochette en polyamide / PE). Chaque sachet est emballé dans une boîte en carton imprimée avec la notice (1, 2, 3, 4 ampoules par boîte).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulations

Aucune exigence particulière.

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

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

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D-Cure Forte 100.000 UI, solution buvable: BE436073

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION /RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 28 mars 2013.

Date de renouvellement de l'autorisation : 28/09/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2026