

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

D-Cure 25.000 U.I., solution buvable
D-Cure 2.400 U.I./ml, solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

D-Cure 25.000 U.I.

Chaque ampoule de 1 ml contient 0,625 mg de cholécalférol (vitamine D3), équivalent à 25.000 U.I.

D-Cure 2.400 U.I./ml

1 ml de solution (37 gouttes) contient 60 microgrammes de cholécalférol (vitamine D3), équivalent à 2.400 U.I.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

D-Cure 25.000 U.I. : Solution buvable

D-Cure 2.400 U.I./ml : Solution buvable en gouttes

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le D-Cure est indiqué dans les cas suivants :

- prophylaxie de rachitisme et ostéomalacie chez les enfants et les adultes ;
- prophylaxie de rachitisme chez les nouveau-nés prématurés ;
- prophylaxie d'une déficience en vitamine D chez les enfants et les adultes portant un risque identifié ;
- prophylaxie de l'ostéoporose ;
- apport déficient en vitamine D : stéatorrhée, obstruction biliaire, cirrhose, gastrectomie, personnes âgées (alitées ou sortant peu) ;
- traitement et/ou prophylaxie de la déficience en vitamine D : croissance, grossesse, lactation, prise d'anti-convulsivants ;
- prophylaxie d'une déficience en vitamine D chez les enfants et les adultes présentant une malabsorption ;
- traitement de rachitisme et ostéomalacie chez les enfants et les adultes ;
- hypoparathyroïdie idiopathique ou post-opératoire, pseudo-hypoparathyroïdie ;
- traitement d'appoint, en association avec le calcium, des médicaments inhibant la résorption ostéoclastique ou stimulant la formation osseuse, utilisés dans le traitement de l'ostéoporose.

N.B. : Une alimentation variée joue également un rôle prépondérant dans la prévention des carences en vitamine D.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est important d'adapter la posologie aux besoins individuels des malades.

Un contrôle biologique régulier de la calcémie, de la calciurie et des phosphatases alcalines permettra d'évaluer le traitement et de dépister une éventuelle hypervitaminose, surtout lors de l'administration de fortes doses.

Que ce soit à titre prophylactique ou curatif, à chaque indication de la vitaminothérapie D correspond une posologie qui lui est propre :

1. Doses très faibles : (160 unités par 24 heures, c'est-à-dire 2 gouttes de D-Cure 2.400 U.I./ml par jour).
 - usage prophylactique par exemple après gastrectomie, personnes âgées.
2. Doses faibles : (de l'ordre de 400 à 1.000 unités par 24 heures, c'est-à-dire 6 à 15 gouttes de D-Cure 2.400 U.I./ml par jour ou 1 ampoule de D-Cure 25.000 U.I. par mois).
 - prophylaxie de l'ostéoporose : 6 à 12 gouttes par jour ou 1 ampoule par mois ou tous les deux mois, il est nécessaire d'assurer un apport concomitant de calcium,
 - prophylaxie du rachitisme chez le nouveau-né : 6 gouttes par jour pendant toute la première année; ensuite, au cours des 3 années suivantes : également 6 gouttes par jour, mais pendant les mois d'hiver,
 - chez la femme, durant la grossesse et la lactation : environ 400 unités, c'est-à-dire 6 gouttes par jour (ou 1 ampoule tous les deux mois).
3. Doses moyennes : (de l'ordre de 25.000 unités, c'est-à-dire 1 ampoule de D-Cure 25.000 U.I. par semaine).
 - les personnes prenant des anti-convulsivants - phénobarbital et phénytoïne - pour lesquelles un contrôle biologique a montré la nécessité d'une cure de vitamine D,
 - l'ostéomalacie nutritionnelle,
 - les états de stéatorrhée.
4. Doses fortes : (de l'ordre de 75.000 unités par 24 heures soit 3 ampoules de D-Cure 25.000 U.I. par jour pendant 1 à 2 mois).
 - le rachitisme ou l'ostéomalacie dus à une malabsorption de la vitamine D,
 - l'hypoparathyroïdie idiopathique ou post-opératoire, la pseudo-hypoparathyroïdie,
Le traitement doit être adapté et individualisé d'après les valeurs de la calcémie et de la calciurie.

Pour le traitement initial du rachitisme et de l'ostéomalacie et le traitement de l'hypoparathyroïdie, il est également nécessaire d'assurer un apport suffisant en calcium.

Mode d'administration

Voie orale.

Le **contenu** de l'ampoule de D-Cure 25.000 U.I. ou les gouttes de D-Cure 2.400 U.I./ml seront pris tel quel ou en mélange avec des liquides: lait, jus de fruits ou autres aliments sans en altérer le goût. Les gouttes de D-Cure 2.400 U.I./ml peuvent également être administrées à l'aide d'une cuillère.

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
- 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

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 une dose journalière de vitamine D supérieure à 1.000 U.I., 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).

D-Cure 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 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.

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. 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).

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 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 cholécalférol en induisant des enzymes hépatiques.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une carence en vitamine D est nocive pour la mère et l'enfant. Une carence en vitamine D chez la mère durant le troisième trimestre de la grossesse peut entraîner une carence en vitamine D chez le fœtus. A la naissance, cela peut entraîner de l'hypocalcémie et des convulsions, du rachitisme et éventuellement une faiblesse musculaire, un retard de croissance, un retard de la maturation osseuse, des fractures et une prédisposition anormale de l'émail dentaire. Cela est particulièrement d'application pour les enfants nés de femmes ayant la peau foncée ou de femmes voilées. De plus, rien n'indique que la vitamine D à des doses thérapeutiques (400 U.I. par jour) soit tératogène chez l'homme. Une utilisation prophylactique d'un dosage de 400 U.I. par jour peut être appliquée en toute sécurité pendant la grossesse. 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.

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

Sans objet.

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
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@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

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-hydroxycholécalciférol 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 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vitamines, code ATC : A11CC05

La vitamine D3 joue un rôle majeur dans le contrôle de la concentration en ions calcium du plasma.

La forme active est le calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamine D3), produit de deux hydroxylations successives au niveau du foie et des reins. La conversion de la vitamine D3 en forme active est accrue en cas de déficience en vitamine D3 et est supprimée par de fortes prises. Le calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamine D3) facilite l'absorption par l'intestin grêle du calcium et du phosphate, augmente la pénétration des minéraux au niveau des os et diminue leur excrétion urinaire pour assurer des taux plasmatiques normaux en ces ions, essentiels pour une activité neuromusculaire normale, et la minéralisation des os.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La résorption du cholécalférol a lieu au niveau de l'intestin grêle; elle est facilitée par la présence de la bile. Des troubles hépatiques ou biliaires et la stéatorrhée peuvent dès lors entraver l'absorption de la vitamine D3.

Le calcifédiol (25-hydroxy-vitamine D3), produit d'hydroxylation hépatique de la vitamine D3, constitue la majeure forme circulante de la vitamine et a un temps de demi-vie de 19 jours. Le calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamine D3), produit d'hydroxylation rénale du calcifédiol (25-hydroxy-vitamine D3), possède une demi-vie de 3 à 5 jours et est éliminé principalement par la bile.

La concentration plasmatique du calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamine D3) de $4,8 \pm 1,9$ pg/ml est obtenue après une dose de 25.000 U.I. (1 ampoule) par mois pendant 2 ans.

Le D-Cure se présente sous forme de solution huileuse (ampoules ou flacon) afin de faciliter la résorption de la vitamine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

D-Cure 25.000 U.I.:

Acétate d'α-Tocophérol – Essence d'écorce d'orange douce – Polyoxyéthylène sorbitol septaoléate – Huile d'olive raffinée pour faire 1 ml (= une ampoule).

D-Cure 2.400 U.I./ml:

Acétate d'α-Tocophérol – Essence d'écorce d'orange douce – Oléate de polyglycérol (E475) – Huile d'olive raffinée pour faire 1 ml (= 37 gouttes).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

D-Cure 25.000 U.I.: 3 ans

D-Cure 2.400 U.I./ml: 3 ans

A utiliser dans les 3 mois après première ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

D-Cure 25.000 U.I.:

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

D-Cure 2.400 U.I./ml:

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

D-Cure 25.000 U.I.:

Boîte contenant 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 et 24 ampoules buvables en PVC/PVDC/PE de 1 ml de solution buvable de vitamine D.

D-Cure 2.400 U.I./ml:

Flacon compte-gouttes renfermant 10 ml de solution buvable en gouttes de vitamine D.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Tel: +32 2 411 48 28

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE461173 : D-Cure 25.000 U.I. solution buvable

BE090596 : D-Cure 2.400 U.I./ml solution buvable en gouttes

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

Date de première autorisation : 01/07/1974

Date de dernier renouvellement : 17/03/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2024

Date d'approbation : 02/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS :

<https://www.fagg-afmps.be>