1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cholécalciférol (vitamine D3)..... 10 000 UI

Pour 1 ml.

Une goutte contient 300 UI de vitamine D3.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Prophylaxie

- Sa mise en ?uvre est recommandée chez tous les nourrissons et les jeunes enfants, dans les conditions actuelles de vie en cas d'exposition insuffisante au soleil (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et 6 janvier 1971) en raison de la faible teneur des aliments en vitamine D.
- prématuré : 4 à 5 gouttes par jour
- de 0 à 24 mois :
  - avec lait enrichi en vitamine D : 2 à 3 gouttes par jour
  - sans lait enrichi en vitamine D : 4 à 5 gouttes par jour
  - à peau pigmentée : 8 gouttes par jour

- enfant - adolescent :
    - sans pathologie digestive : 2 à 3 gouttes par jour
    - avec une pathologie digestive : 2 à 6 gouttes par jour
    - recevant des anti-convulsivants : 5 à 6 gouttes par jour

Traitement

- 7 à 13 gouttes par jour pendant 4-6 mois ou 14 à 26 gouttes par jour pendant 1-2 mois, jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage. Ne pas dépasser une dose totale de 600 000 UI/an.

Femme enceinte
Prophylaxie

- 3 gouttes par jour à partir du 6ème ou 7ème mois.

Adulte et sujet âgé

Prophylaxie

- 2 à 3 gouttes par jour.

Traitement

- 7 à 66 gouttes par jour jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage. Ne pas dépasser une dose totale de 600 000 UI/an.

Mode d'administration

Voie orale.
Le contenu des gouttes en flacon peut être pris pur dans une petite cuillère ou mélangé dans un aliment liquide ou semi-liquide.

4.3. Contre-indications

- 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

Surveillance

Pour éviter tout 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 d'utilisation de lait supplémenté en vitamine D, ainsi que des médicaments susceptibles d'interagir avec ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes (voir rubrique 4.5).

Dans des indications nécessitant des doses fortes et répétées, surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 106 mg/l (2,65 mmol/l) ou si la calciurie dépasse 300 mg/24 h chez l'adulte ou 4-6 mg/kg/j chez l'enfant.

Sarcoïdose

Lorsque la prescription de ce médicament est envisagée chez des patients atteints de sarcoïdose, une évaluation attentive du bénéfice du traitement au regard des risques pour ces patients est nécessaire en raison du risque d'augmentation du métabolisme de la vitamine D en sa forme active (1,25-dihydroxyvitamine D). Lorsque sa prescription est justifiée chez des patients présentant une sarcoïdose stable (y compris en rémission) en l'absence d'insuffisance rénale et d'hypercalcémie, l'utilisation de ce médicament doit être réalisée avec prudence. Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement la calcémie et la calciurie.

Insuffisance rénale

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et l'effet sur les taux de calcium et de phosphate doit être surveillé.

Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en compte.

Patients sous digoxine

L'effet de la vitamine D sur la calcémie devra inciter à une surveillance accrue des patients sous digoxine vis-à-vis du risque d'arythmies cardiaques.

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.

Toxicité de la vitamine D en situation d'hypervitaminose D

Le risque de toxicité de la vitamine D est augmenté chez les patients présentant une pathologie et/ou des troubles entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie, et chez les patients ayant une sensibilité accrue à la vitamine D, d'origine génétique, donnant lieu à une hypervitaminose D (voir rubrique 4.9).

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

Précaution d'emploi

+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone ou barbituriques)

Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence d'inducteur enzymatique.

Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

+ GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes réduisent l'effet de la vitamine D en raison d'un métabolisme accru**.** Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation vitaminocalcique si nécessaire.

+ RESINES CHELATRICES

La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale et, potentiellement, l'efficacité d'autres médicaments pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se

faire à distance de celle des autres médicaments, en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.

+ RIFAMPICINE

Diminution des concentrations plasmatiques de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de traitement par la rifampicine.

Dosage des concentrations plasmatiques de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

A prendre en compte

+ ORLISTAT

Diminution de l'absorption de la vitamine D.

+ LAXATIFS

Avec les laxatifs, notamment en vue d'explorations endoscopiques: risque de diminution de l'efficacité du médicament administré avec le laxatif. 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

En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite pendant la grossesse et l'allaitement.

Cette supplémentation ne remplace pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

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

La vitamine D 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 de ZYMAD sont listés selon la classification MedDRA par système classe-organe. Au sein de chaque système classe-organe, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1 000, <1/100), rare (>1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification des systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles du système immunitaire	Indéterminée	Réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Prurit, rash, érythème, angi?dème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Indéterminée	?dème, lithiase calcique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Indéterminée	Hypercalcémie
Affections du rein et des voies urinaires	Indéterminée	Hypercalciurie, néphrolithiase, néphrocalcinose

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

Un surdosage aigu ou chronique en vitamine D peut entraîner une hypervitaminose D. L'intoxication médicamenteuse par la vitamine D peut provoquer des taux anormalement élevés de calcium dans le sang, ce qui peut finir par endommager gravement les tissus mous et les reins.

Le risque de surdosage est particulièrement élevé si le patient reçoit plusieurs sources de vitamine D et que la supplémentation globale en vitamine D ne correspond pas aux besoins individuels du patient ; ainsi que chez les patients ayant une sensibilité accrue à la vitamine D, donnant lieu à une hypervitaminose D (voir rubrique 4.4).

Signes cliniques :

Ce sont les signes associés à l'hypercalcémie

- céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance,
- état confusionnel,
- douleurs osseuses,
- faiblesse musculaire,
- nausées, vomissements,
- constipation, douleurs abdominales,
- polyurie, polydipsie, déshydratation, soif,
- hypertension artérielle,
- lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales (néphrocalcinose) et vasculaires,
- la persistance de taux de calcium élevés peut entraîner des lésions irréversibles et une calcification des tissus mous,
- insuffisance rénale,
- calculs rénaux,

- arythmie cardiaque dans les cas graves,

- une hypercalcémie extrême peut entraîner le coma et la mort.

Signes biologiques :

- hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, concentration basse en hormone parathyroïdienne et élevée en 25-hydroxyvitamine D.

Conduite à tenir :

Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

Dans les cas d'hypercalcémie sévères, une hyperhydratation, un traitement isolé ou combiné avec des diurétiques de l'anse, des bisphosphonates, de la calcitonine et des glucocorticoïdes doivent être envisagés. Les électrolytes sériques, la fonction rénale et la diurèse doivent être surveillés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : VITAMINE D ET ANALOGUES, code ATC : A11CC05 (A: Appareil digestif et métabolisme)

Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.

Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.

Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.

L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Huile essentielle d'orange douce, huile d'olive raffinée pour préparations injectables, mélange de tocophérols naturels de forme alpha, bêta, gamma et delta (COVI-OX T70).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

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

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en flacon (verre brun de type III) muni d'un compte-goutte (PE) et d'un bouchon sécurité-enfant.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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

VIATRIS MEDICAL
1 BIS PLACE DE LA DEFENSE ? TOUR TRINITY
92400 COURBEVOIE

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

- 34009 353 583 6 3 : 10 ml en flacon (verre brun).

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

Médicament non soumis à prescription médicale.