ANSM - Mis à jour le : 26/11/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZYMAD 80 000 UI, solution buvable en ampoule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cholécalciférol (vitamine D3)..... 80 000 UI

Pour une ampoule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en ampoule.

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

Ø *Enfant de plus de 2 ans et adolescent*

Prophylaxie :

Il est préférable d'administrer des doses quotidiennes en gouttes.

En cas de non-observance à la supplémentation quotidienne :

- 1 ampoule deux fois par an (en automne et en hiver) chez les enfants en bonne santé.
- 1 ampoule tous les trimestres en cas de disponibilité réduite de la vitamine D (obésité, peau pigmentée, absence d'exposition au soleil) ou d'un apport réduit (régime végétalien).

Ø *Adulte et sujet âgé*

Prophylaxie : 1 ampoule tous les 1 à 2 mois.

Traitement : 1 à 2 ampoules par mois selon l'intensité de la carence jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage, puis traitement prophylactique selon le schéma ci-dessus, sans dépasser 600 000 UI par an.

Mode d'administration

Voie orale.

Le contenu de l'ampoule 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 les médicaments susceptibles d'interagir avec ZYMAD 80 000 UI, solution buvable en ampoule (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

Précautions 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

Grossesse

Les données sont limitées sur l'utilisation du cholécalciférol chez la femme enceinte.

Les études sur l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes à des doses très élevées.

Un surdosage en cholécalciférol doit être évité pendant la grossesse, en raison du risque d'hypercalcémie prolongée pouvant entraîner un retard de développement physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire et une rétinopathie chez l'enfant.

Le cholécalciférol n’est pas recommandé dans la prophylaxie de la carence chez les femmes enceintes. **En cas de carence**, ZYMAD 80 000 UI, solution buvable en ampoule n’est pas recommandée chez les femmes enceintes en raison de son fort dosage.

Allaitement

Le cholécalciférol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucun surdosage induit par une mère allaitante n'a été observé chez le nouveau-né ; cependant, lors de prescription d'un supplément de cholécalciférol à un nouveau-né allaité, le médecin doit tenir compte de toute dose supplémentaire de cholécalciférol prise par la mère. ZYMAD 80 000 UI, solution buvable en ampoule n’est pas recommandée chez les femmes allaitantes en raison de son fort dosage.

Fertilité

Il n’y a pas de donnée concernant l’effet de la vitamine D sur la fertilité.

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, angiœdème
Troubles généraux et anomalies au site d’administration	Indéterminée	Œdème, 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

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 et régule le remodelage osseux.

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 le témoin circulant du statut vitaminique et des réserves. 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

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions très largement supérieures à l'exposition maximale préconisée en usage thérapeutique chez l'Homme.

Une étude de génotoxicité sur *Salmonella typhimurium* s'est révélée négative.

Deux études de cancérogenèse chez le rat ont montré une possible relation entre une consommation chronique de fortes doses de vitamine D_3 et une augmentation de l'incidence de phéochromocytome.

Des études d'embryotoxicité et de teratogénicité ont montré :

- Une dégénérescence des cellules musculaires lisses chez le porc.
- Une diminution des propriétés élastiques et contractiles de l'aorte chez le rat.
- Une diminution du nombre et du poids moyen des portées ainsi que du temps de gestation chez la souris albinos.

Des études de toxicité à doses répétées ont montré une minéralisation étendue des tissus mous, en particulier des reins, des poumons et du myocarde.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Huile essentielle d'orange douce, glycérides polyglycolysés insaturés, huile d'olive raffinée pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml en ampoule (verre brun de type III) de 5 ml avec pointe autocassable ; boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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 353 581 3 4 : 2 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 1

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

Liste II.