ANSM - Mis à jour le : 08/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZYMADUO 300 UI, solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cholécalciférol (vitamine D3) ..... 300 UI

Fluorure de sodium..... 0,1380 mg

Quantité correspondant à fluor..... 0,0625 mg

Pour une goutte

4 gouttes contiennent 1200 UI de vitamine D3 et 0,25 mg de fluor.

1 flacon de 12 ml contient 370 gouttes.

Excipients à effet notoire : Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Crémophor RH 40), sirop de maltitol, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé, sodium, éthanol, alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention du rachitisme vitaminoprive et de la carie dentaire chez le nourrisson à risque carieux élevé, dès l'apparition des premières dents (aux environs de 6 à 18 mois) dans le cas où fluor et vitamine D sont administrés conjointement. Cette présentation, contenant 1200 UI de vitamine D dans 4 gouttes, est adaptée :

- en l'absence d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D,
- chez les enfants à peau pigmentée en cas d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D.

NB : risque carieux élevé : antécédents de carie (personnes ou des parents ou de la fratrie), ou non-respect des règles d'hygiène alimentaire ou bucco-dentaire, ou facteurs de risque environnementaux.

Ce médicament ne doit pas être pris sans avis médical.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

4 gouttes par jour

Mode d’administration

A prendre pures ou diluées dans un peu d'eau ou de jus de fruit (éviter les boissons lactées) en une seule prise quotidienne.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

Ce produit ne doit pas être associé à la prise d’un autre médicament contenant du fluor du fait du risque de surdosage.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tenir compte des autres apports éventuels en vitamine D ou en fluor.

Pour éviter tout surdosage, l’apport total en vitamine D toutes sources confondues doit être considéré, qu’il s’agisse de sources nutritionnelles ou d’autres supplémentations contenant déjà la vitamine D, y compris l’utilisation de lait supplémenté.

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.

La posologie recommandée est de 0,05 mg de fluor/jour et par kg de poids corporel sans dépasser
1 mg par jour tous apports fluorés confondus. Une fluorose dentaire peut apparaître après ingestion de grandes quantités de fluor.

Avant de prescrire ce médicament, il faut :

- s’assurer que le patient ne reçoit pas d’autres sources de fluor : sels fluorés, eau embouteillée, eau du robinet (il est recommandé de s’enquérir à la mairie ou auprès de la DDASS de sa teneur en fluor) ;

- contrôler régulièrement les dents pour vérifier l’absence de développement d’une fluorose.

Chez le nourrisson, les sources d’apport extérieur en fluor sont potentiellement représentées par les eaux de boisson.

Les eaux qui comportent un taux de fluor supérieur à 0,3 mg/l ne doivent pas être utilisées pour la préparation des biberons, en association à une supplémentation fluorée.

La supplémentation fluorée ne dispense pas d’une bonne hygiène alimentaire (limitation des sucres, tout particulièrement sous forme de grignotages et de boissons sucrées entre les repas, pas d’endormissement avec un biberon contenant autre chose que de l’eau pure), et bucco-dentaire (brossage des dents réalisé par une adulte au moins une fois par jour avec un dentifrice fluoré contenant moins de 500 PP de fluor, consultation régulière chez le chirurgien-dentiste).

Dans le cas d’utilisation d’un lait supplémenté en vitamine D cette formulation n’est pas adaptée (à l’exception des enfants à peau pigmentée) ; utiliser alors la formulation délivrant 600 UI en 4 gouttes.

Ce médicament contient de l’huile de ricin et peut causer maux d’estomac et la diarrhée.

Ce médicament contient du sirop de maltitol (maltitol liquide). Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d’intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par goutte, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 2,85 mg d'alcool (éthanol) par prise de 4 gouttes équivalent à 5,50 mg/ml ou 0,055% p/v. La quantité pour 4 gouttes de ce médicament équivaut à moins de 1 ml de bière ou 1 ml de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d’effets notables.

Ce médicament contient 0,031 mg d’alcool benzylique par prise de 4 gouttes équivalent à 0,06 mg/ml. L’alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L’alcool benzylique est associé à un risque d’effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants. La quantité minimale d’alcool benzylique susceptible d’entrainer une toxicité n’est pas connue.

Il existe un risque accru en raison de l’accumulation d’alcool benzylique chez les jeunes enfants (moins de 3 ans) en cas d’utilisation pendant plus d’une semaine.

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d’insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d’accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

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

Certains minéraux tels que le calcium, le magnésium, l'aluminium ou le fer peuvent chélater les ions fluor et diminuer leur absorption.

L'ingestion simultanée de produits laitiers ou d'antiacides à base de sels de calcium, de magnésium ou d'aluminium doit être évitée.

Associations à prendre en compte

+ Orlistat:

Diminution de l'absorption de la vitamine D.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables de ZYMADUO 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 métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hypercalcémie (principalement en cas de surdosage, voir rubrique 4.9)
Affections gastro-intestinales	Très rare	Régurgitation, nausées, vomissement (principalement en cas de surdosage, voir rubrique 4.9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Rash, éruption cutanée parfois prurigineuse, eczéma et urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	Indéterminée	Hypercalciurie

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

Surdosage aigu

Le flacon de ZYMADUO 300 UI ne contenant que 110 880 UI de vitamine D3, seules des manifestations liées au fluor (23,11 mg de fluor par flacon) sont à craindre en cas d'ingestion importante accidentelle. Les premiers signes d'un surdosage aigu fluoré sont d'ordre gastro-intestinal : salivation, nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées.

Le traitement immédiat consiste en des vomissements provoqués, un traitement symptomatique (notamment un apport calcique per os tel que du lait) et une surveillance de quelques heures.

Surdosage chronique

- Fluor :

- Un surdosage quotidien durant des années est susceptible d'entraîner une fluorose dentaire.

- Vitamine D :

Signes cliniques :

- céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance,
- nausées, vomissements,
- polyurie, polydipsie, déshydratation,
- hyperpression artérielle,

- lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires,
- insuffisance rénale.

Signes biologiques :

- hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

Traitement du surdosage

Pour des doses massives (supérieures à 5,0 mg/kg de fluor) une hospitalisation dans un centre spécialisé (lavage d'estomac, calcithérapie ...) est nécessaire.

Les symptômes d'un surdosage chronique en vitamine D3 peuvent nécessiter une diurèse forcée et l'administration de glucocorticoïdes ou de calcitonine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Cholécalciférol, associations, code ATC : A11CC55

Donné au cours de la minéralisation de la dent, le fluor favorise la formation d'un émail plus résistant à la carie, en augmentant sa résistance mécanique et en réduisant sa dissolution en milieu acide.

De plus, le fluor modifie l'équilibre de la flore bactérienne responsable de la plaque dentaire en diminuant la quantité de bactéries sécrétant des substances attaquant l'émail.

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 (grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin, les parathyroïdes et l'os déjà minéralisé).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Fluor

Le fluorure de sodium est bien absorbé au niveau gastro-intestinal où sa biodisponibilité est de l'ordre de 90-100 %. Le pic de concentration est obtenu entre 30 minutes et une heure après la prise et la demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures. Les ions fluorures se concentrent dans les tissus durs de l'organisme : dents et os. Ils sont éliminés par voie urinaire (48 – 61%).

Sous forme de gouttes, le fluorure de sodium assure, outre une activité systémique, une activité topique.

Vitamine D

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons. Le taux d'absorption de la vitamine D3 est d'environ 80 %. Toute vitamine non absorbée est excrétée dans les selles.

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

Les effets dans les études non cliniques ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale, ce qui indique une faible pertinence pour l'utilisation clinique

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Crémophor RH 40), poloxamère 407 (Lutrol F127), sirop de maltitol, saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé, arôme orange-caramel*, Covi-Ox T70**, eau purifiée, solution tampon phosphate***.

* Composition de l'arôme orange caramel : alcool éthylique, limonène, benzaldéhyde, propylène glycol, alcool benzylique, coumarine, vanilline, éthylvanilline.

** Composition du Coviox T70 : alpha, bêta, gamma et delta tocophérols

*** Composition de la solution tampon phosphate : dihydrogénophosphate de potassium, hydrogénophosphate de sodium anhydre

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Sans objet.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12 ml en flacon (PE) avec compte-goutte (PE) et capsule (Polypropylène)

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 348 106 9 5 : 12 ml en flacon (PE)

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.