

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **SOLUTION ORALE DE VITAMINE D₃**

Solution de cholécalciférol, USP

625 mcg (25 000 UI)

Vitamine D

Galephar Pharmaceutical Research Inc.
HC-04 BOX 4540
Humacao Porto Rico 00791

Date d'autorisation initiale/
date de préparation :
14 janvier 2021

Date de révision : 5 février
2021

Importé et distribué par :
Innomar Strategies Inc.
Oakville (Ontario)
L6L 0C4

Numéro de contrôle de la présentation : **219321**

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| 1 INDICATIONS | 3 |
| 1.1 Enfants (< 18 ans) | 3 |
| 1.2 Personnes âgées (> 65 ans) | 3 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 3 |
| 4.1 Considérations posologiques | 3 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 3 |
| 4.3 Administration | 4 |
| 4.5 Dose omise | 4 |
| 5 SURDOSAGE | 4 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 5 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| 7.1 Populations particulières | 6 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 6 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 7 |
| 7.1.3 Enfants (< 18 ans) | 7 |
| 7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) | 7 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 7 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 7 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 8 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament | 8 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment | 8 |
| 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 8 |
| 10.1 Mode d'action | 8 |
| 10.2 Pharmacodynamie | 9 |
| 10.3 Pharmacocinétique | 9 |
| 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 10 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 11 |
| 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 11 |
| 14 ÉTUDES CLINIQUES | 11 |
| 14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude | 11 |
| 14.2 Résultats de l'étude | 12 |
| 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 12 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | 14 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La solution orale de vitamine D₃ (cholécalférol) est indiquée pour le traitement initial de la carence en vitamine D chez les adultes dont le taux de 25-hydroxyvitamine D est ≥ 5 ng/mL et ≤ 20 ng/mL.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

L'expérience chez les personnes âgées est limitée, mais on ne s'attend pas à ce qu'il y ait de différence significative sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité. Les données sur l'utilisation de la solution orale de vitamine D₃ en présence de maladies concomitantes sont également limitées. Voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à un composant de son contenant. (Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Hypercalcémie et/ou hypercalciurie
- Néphrolithiase et/ou néphrocalcinose
- Insuffisance rénale sévère
- Hypervitaminose D
- Syndrome de malabsorption
- Pseudo-hypoparathyroïdisme, car il se peut que les besoins en vitamine D diminuent pendant les phases de sensibilité normale à la vitamine D, entraînant un risque de surdosage prolongé.
- Sarcoïdose
- Enfants (< 18 ans)
- Prise d'autres médicaments ou suppléments alimentaires contenant de la vitamine D

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose d'attaque de 8 ampoules (soit 5000 mcg ou 200 000 UI), suivie de 4 ampoules (soit 2500 mcg ou 100 000 UI) par mois pendant deux mois (dose totale du traitement : 16 ampoules [soit 10 000 mcg ou 400 000 UI]).

Les taux sériques de 25-hydroxycalciférol et de calcium doivent être surveillés après l'instauration du traitement.

La mesure du taux de 25(OH)D doit être répétée chez les patients traités en raison d'un taux sérique de 25(OH)D < 20 ng/mL (50 nmol/L), et ces patients doivent être évalués environ tous les mois après l'instauration du traitement.

4.3 Administration

La solution orale de vitamine D₃ doit être prise uniquement sous surveillance médicale. La solution peut être prise avec de l'eau ou du jus d'orange. Elle ne doit pas nécessairement être administrée à jeun (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

Il faut vider tout le contenu de l'ampoule dans la bouche et l'avaler, ou il faut le vider dans une cuillère et le prendre par voie orale.

4.5 Dose omise

La dose oubliée doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque le temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Symptômes du surdosage

La valeur seuil d'intoxication à la vitamine D est comprise entre 40 000 UI et 100 000 UI par jour pendant 1 à 2 mois chez les adultes dont la fonction parathyroïdienne est normale.

Les symptômes de l'intoxication sont peu caractéristiques et se traduisent par des nausées, des vomissements, aussi une diarrhée initialement, puis une constipation, de l'anorexie, un épuisement, des céphalées, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, une faiblesse musculaire, une somnolence persistante, une azotémie, une polydipsie et une polyurie et, au stade ultime, une déshydratation. Les observations biochimiques typiques comprennent l'hypercalcémie, l'hypercalciurie, ainsi qu'une hausse des concentrations sériques de 25-hydroxycholécalférol.

Il est recommandé d'informer les patients suivant un traitement par des doses élevées de vitamine D₃ des symptômes possibles d'un surdosage.

Un surdosage entraîne une hausse des concentrations sériques et urinaires de phosphore, ainsi qu'un syndrome d'hypercalcémie et, par conséquent, des dépôts de calcium dans les tissus et, surtout, dans les reins (néphrolithiase, néphrocalcinose) et les vaisseaux.

Il faut arrêter la prise de solution orale de vitamine D₃ lorsque la calcémie dépasse 10,6 mg/dL (2,65 mmol/L) ou si la calciurie devient supérieure à 300 mg/24 heures chez les adultes.

Un surdosage chronique peut entraîner une calcification vasculaire et organique du fait de l'hypercalcémie.

Traitement du surdosage

Le surdosage exige des mesures visant à traiter l'hypercalcémie, qui est souvent persistante et, dans certains cas, met la vie en danger.

La première mesure consiste à arrêter la prise de solution orale de vitamine D₃. La normalisation d'une hypercalcémie causée par une intoxication à la vitamine D₃ prend plusieurs semaines.

Selon le degré d'hypercalcémie, les mesures correctives comprennent une alimentation à faible teneur en calcium ou sans calcium, une consommation abondante de liquide, l'augmentation de la diurèse au moyen du furosémide et l'administration de glucocorticoïdes et de calcitonine.

Si la fonction rénale est adéquate, les taux de calcium peuvent être diminués sans danger par des perfusions de chlorure de sodium isotonique en solution (3-6 L en 24 heures) avec ajout de furosémide et, dans certains cas, aussi d'édétate de sodium à 15 mg/kg de poids corporel/heure, en plus d'une surveillance continue du taux de calcium et des tracés ECG. En revanche, en cas d'oligoanurie, une hémodialyse (dialysat sans calcium) est nécessaire.

Il n'existe aucun antidote précis en cas de surdosage.

| |
|--|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région. |
|--|

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/ teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| orale | 1 mL de solution, 625 mcg (25 000 UI) | huile d'olive, dioléate de polyglycéryl, huile d'orange, acétate de tocophérol |

La solution orale de vitamine D₃ est un liquide huileux, jaune pâle et limpide, qui a une odeur d'orange. La solution orale de vitamine D₃ est présentée en paquets contenant 4 ou 12 ampoules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration concomitante de calcium doit se faire sous supervision médicale.

La vitamine D doit être administrée avec prudence chez les patients immobilisés, en raison d'un risque accru d'hypercalcémie et d'hypercalciurie. Les taux sérique et urinaire de calcium doivent être surveillés.

Appareil cardiovasculaire

La prudence est nécessaire chez les patients recevant un traitement d'une maladie cardiovasculaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système immunitaire

La solution orale de vitamine D₃ ne doit pas être prescrite aux patients atteints de sarcoïdose, en raison d'un niveau accru de conversion de la vitamine D en son métabolite actif chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS). Des doses élevées de vitamine D peuvent induire une hypercalcémie et une hypercalciurie. Les taux sérique et urinaire de calcium doivent être surveillés.

Fonction rénale

La solution orale de vitamine D₃ ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez ces derniers, il faut mesurer l'effet de cette solution sur les taux de calcium et de phosphate. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en considération.

Aucune donnée n'indique clairement de lien de causalité entre la prise de suppléments de vitamine D et les calculs rénaux, mais ce risque est plausible, notamment dans le contexte de la prise concomitante d'un supplément de calcium. Il faut envisager la nécessité de la prise d'un supplément additionnel de calcium chez certains patients. Les suppléments de calcium doivent être administrés sous étroite supervision médicale.

Pendant le traitement, les taux sérique et urinaire de calcium doivent être surveillés, et la fonction rénale doit être vérifiée par des mesures du taux sérique de créatinine. Ces vérifications sont particulièrement importantes dans le cas d'un traitement concomitant par un diurétique. En présence d'hypercalcémie ou de signes d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite ou le traitement, interrompu. Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement est également recommandée lorsque le taux urinaire de calcium est supérieur à 7,5 mmol/24 heures (300 mg/24 heures).

Il faut faire preuve d'une grande prudence quand la vitamine D est administrée à des patients chez qui l'excrétion urinaire du calcium et du phosphate est perturbée en raison d'un traitement par un dérivé de benzothiadiazine (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Les taux plasmatique et urinaire de calcium doivent être surveillés chez ces patients.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

On ne s'attend pas à ce qu'un taux endogène normal de vitamine D ait des effets indésirables sur la fertilité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données concernant l'utilisation du cholécalférol chez les femmes enceintes sont limitées. Des études menées chez des animaux ont montré des effets toxiques sur la fonction reproductrice. Une surdose de vitamine D doit être évitée pendant la grossesse, car une

hypercalcémie prolongée peut entraîner une déficience physique et mentale, une sténose aortique supra-avalvulaire et une rétinopathie chez l'enfant à naître.

Le traitement des femmes enceintes par des doses élevées de vitamine D est déconseillé.

7.1.2 Femmes qui allaitent

La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel. L'utilisation de quantités excessives de vitamine D₃ chez les mères qui allaitent peut entraîner une hypercalcémie chez le nourrisson. Le traitement des femmes qui allaitent par des doses élevées de vitamine D est déconseillé.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Les données sur l'utilisation de la solution orale de vitamine D₃ en présence de maladies concomitantes sont limitées. Voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Fonction rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Des rapports ont fait état d'un risque accru de fractures chez des sujets âgés à la suite de l'administration orale de doses élevées de vitamine D (500 000 UI en bolus unique une fois par année), l'augmentation du risque la plus importante étant survenue au cours des 3 mois suivant l'administration.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Un surdosage chronique peut conduire à une toxicité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le cholécalciférol peut causer les effets indésirables suivants, en particulier dans les cas de surdose :

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et par système, appareil ou organe touché. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence inconnue (non évaluable avec les données disponibles).

La fréquence des effets indésirables est inconnue en raison de l'absence d'études cliniques d'envergure qui en permettraient une estimation. Les réactions suivantes ont été signalées :

Affections gastro-intestinales

Constipation, flatulence, nausées, douleur abdominale, diarrhée

Affections du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème angioneurotique ou œdème laryngé

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypercalcémie, hypercalciurie

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions d'hypersensibilité telles que prurit, éruption cutanée, urticaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

L'utilisation concomitante d'anticonvulsivants (comme la phénytoïne) ou de barbituriques (et possiblement d'autres médicaments provoquant une induction des enzymes hépatiques) peut diminuer l'effet de la vitamine D₃ par une inactivation métabolique.

Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de calcium chez les patients déjà traités par des diurétiques thiazidiques, car ceux-ci diminuent la calciurie.

Le traitement simultané par une résine échangeuse d'ions comme la cholestyramine, le chlorhydrate de colestipol, l'orlistat ou un laxatif comme l'huile de paraffine peut diminuer l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D₃.

Les antifongiques de type imidazole interfèrent avec l'activité de la vitamine D en inhibant la conversion du 25-hydroxycholecalciférol (25[OH]D, 25-hydroxyvitamine D) en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25[OH]₂D) par l'enzyme rénale 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase.

Chez les patients traités par des médicaments contenant de la digitale et d'autres glycosides cardiaques, l'administration de vitamine D₃ peut augmenter le risque de toxicité de la digitale (arythmie). Une supervision médicale stricte est nécessaire, ainsi qu'un dosage du calcium sérique et une surveillance électrocardiographique si nécessaire.

L'emploi concomitant de glucocorticoïdes peut diminuer l'effet de la vitamine D₃.

L'emploi concomitant de médicaments contre le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) (p. ex., actinomycine) peut diminuer l'effet de la vitamine D.

Différents analogues de la vitamine D ne doivent pas être administrés en même temps.

9.5 Interactions médicament-aliment

Il faut aviser les patients de prendre la solution orale de vitamine D₃ de préférence avec un repas (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le terme *vitamine D* fait référence collectivement à un groupe de substances chimiques

structurellement similaires et à leurs métabolites, ce qui comprend l'alfacalcidol (1 α -hydroxycholécalférol), le calcitriol (1,25-dihydroxycholécalférol, 1,25[OH]₂D); le cholécalférol (vitamine D₃); l'ergocalciferol (vitamine D₂) et le dihydrotachystérol (DHT).

La vitamine D₃ est d'abord métabolisée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D₃ (calcidiol), puis dans les reins en 1,25-(OH)₂D₃ (calcitriol); cette hormone biologiquement active stimule à son tour le transport du calcium dans les entérocytes de l'intestin grêle par un processus actif faisant intervenir la protéine fixatrice du calcium cytosolique et une pompe à calcium.

Au niveau du squelette, les ostéoblastes activés par le calcitriol envoient un signal aux ostéoclastes pour qu'ils commencent la résorption. Le calcitriol stimule la réabsorption du calcium par les tubules rénaux, et facilite aussi l'effet de l'hormone parathyroïdienne sur la réabsorption du calcium par les tubules rénaux.

10.2 Pharmacodynamie

Dans sa forme biologiquement active, la vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium, l'incorporation du calcium dans l'ostéoïde et la libération du calcium des tissus osseux. Dans l'intestin grêle, elle favorise le captage rapide et retardé du calcium. Le transport passif et actif du phosphate est également stimulé. Dans le rein, elle inhibe l'excrétion du calcium et du phosphate en favorisant la résorption tubulaire. La production de parathormone dans la parathyroïde est inhibée directement par la forme biologiquement active de la vitamine D₃. La sécrétion de l'hormone parathyroïdienne est aussi inhibée par le captage accru du calcium dans l'intestin grêle sous l'influence de la vitamine D biologiquement active.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : La vitamine D₃ est bien absorbée du tractus gastro-intestinal en présence de bile.

Distribution : Après son absorption, la vitamine D₃ entre dans le sang sous forme de chylomicrons et elle est rapidement distribuée principalement dans le foie où elle est métabolisée en 25-hydroxycholécalférol, principale forme sous laquelle elle est stockée. Une plus faible quantité est distribuée dans les tissus adipeux et musculaire, où elle est stockée sous forme de vitamine D₃, pour être ensuite libérée dans la circulation. La vitamine D₃ circulante est liée à la protéine fixatrice de la vitamine D.

Métabolisme : La vitamine D₃ est hydroxylée dans le foie en 25-hydroxycholécalférol, puis elle subit une autre hydroxylation dans le rein pour former le métabolite actif 1,25-dihydroxycholécalférol (calcitriol). Elle subit encore une hydroxylation avant son élimination. Un faible pourcentage de vitamine D₃ subit une glucuronidation avant son élimination.

Élimination : Les métabolites circulent dans le sang sous forme liée à une α -globine spécifique; la vitamine D et ses métabolites sont excrétés principalement dans la bile et les selles.

Populations particulières et états pathologiques :

Une réduction de 57 % de la clairance métabolique est rapportée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale comparativement aux volontaires en bonne santé. En présence d'une hypercalcémie ou de signes d'un ralentissement de la fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement, interrompu. Si une hypercalciurie survient, il faut aussi réduire la dose ou interrompre le traitement. La solution orale de vitamine D₃ est contre-indiquée dans les cas d'insuffisance rénale sévère, car cette affection constitue un facteur de risque de surdose (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température ambiante (entre 15 et 25 °C). Conserver le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

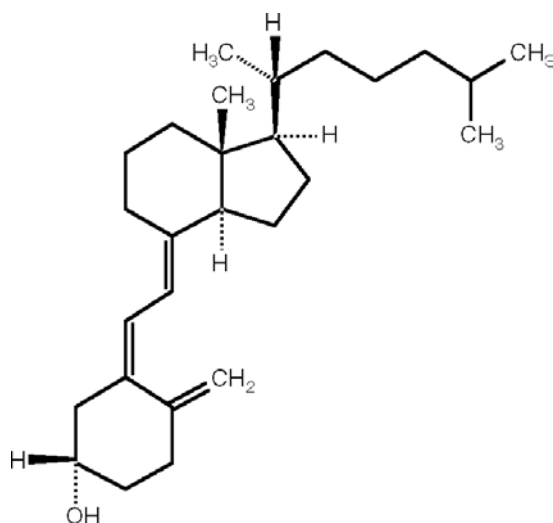
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : cholécalférol

Nom chimique : (5Z,7E),-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triène-3 β -ol-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triène-3-ol,(3 β ,5Z,7E)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₇H₄₄O. Masse moléculaire : 384,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le cholécalférol est constitué de cristaux blancs ou presque blancs, insolubles dans l'eau, librement solubles dans l'éthanol (96 %), le triméthylpentane et les huiles grasses.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Une étude comparative de phase IV, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, a été menée auprès de 150 sujets qui présentaient une carence en vitamine D (concentration initiale de 25-hydroxycholécalférol ≥ 5 ng/mL et ≤ 20 ng/mL). L'objectif de l'étude était d'évaluer la relation dose-effet et de déterminer un apport adapté de vitamine D pour les patients chez qui la concentration en vitamine D était déficiente. Les sujets ont été répartis au hasard en 3 groupes recevant des doses différentes. Le groupe à qui on avait attribué la plus forte dose comprenait 49 sujets qui ont reçu la solution orale de vitamine D à raison de 200 000 UI à la semaine 0, puis de 100 000 UI aux semaines 4 et 8.

L'âge moyen des patients répartis au hasard était de $29,2 \pm 9,7$ ans (min.-max. : 18-57 ans) et la proportion de femmes était légèrement supérieure à celle des hommes (56,7 % vs 43,3 %). Tous les patients étaient de race blanche.

14.2 Résultats de l'étude

La concentration sérique de 25-hydroxycholécalférol a augmenté de façon significative au fil du temps avant d'atteindre un plateau entre les semaines 8 et 12. Au total, 98 % des patients du groupe recevant la dose la plus élevée ont obtenu une concentration de 25-hydroxycholécalférol supérieure à 20 ng/mL dès la semaine 8. La cible de 30 ng/mL a été atteinte chez 64 % des sujets de ce groupe recevant la dose la plus élevée.

Tableau 1 – Tous les sujets : concentration de 25-hydroxycholécalférol ≥ 5 ng/mL et ≤ 20 ng/mL

| Concentration sérique de 25-hydroxycholécalférol | Solution orale de vitamine D à raison de 200 000 UI à la semaine 0, puis de 100 000 UI aux semaines 4 et 8 (ng/mL) |
|---|---|
| Au départ | $13,66 \pm 3,57$ |
| Semaine 4 | $29,30 \pm 8,26$ |
| Semaine 8 | $33,46 \pm 7,78$ |
| Semaine 12 | $33,78 \pm 7,51$ |

Tableau 2 – Sujets présentant une concentration initiale de 25(OH)D < 12 ng/mL

| Concentration sérique de 25-hydroxycholécalférol | Solution orale de vitamine D à raison de 200 000 UI à la semaine 0, puis de 100 000 UI aux semaines 4 et 8 (ng/mL) |
|---|---|
| Au départ | $9,0 \pm 1,23$ |
| Semaine 4 | $29,0 \pm 6,38$ |
| Semaine 8 | $31,0 \pm 6,22$ |
| Semaine 12 | $32,0 \pm 5,55$ |

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études précliniques menées chez diverses espèces animales ont montré des effets toxiques chez les animaux ayant reçu des doses beaucoup plus élevées que celles requises dans le cadre d'une utilisation thérapeutique chez l'humain.

Lors d'études de toxicité avec doses multiples, les effets signalés le plus souvent étaient une hausse de la calciurie et une diminution de la phosphaturie et de la protéinurie.

L'hypercalcémie a été rapportée lorsque les doses administrées étaient élevées. Dans un état d'hypercalcémie prolongé, les altérations histologiques (calcification) concernaient plus fréquemment les reins, le cœur, l'aorte, les testicules, le thymus et la muqueuse intestinale.

Il a été montré que le cholécalciférol était tératogène aux doses élevées chez l'animal.

Le cholécalciférol n'a pas d'effet mutagène ou carcinogène potentiel.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS
LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE
MÉDICAMENT

Solution orale de vitamine D₃
Solution de cholécalciférol, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre la **solution orale de vitamine D₃** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur la **solution orale de vitamine D₃** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on la solution orale de vitamine D₃?

Pour traiter la carence en vitamine D, autrement dit, lorsque l'organisme ne dispose pas d'une quantité suffisante de vitamine D, qui sert à construire et à maintenir des os sains.

Comment la solution orale de vitamine D₃ agit-elle?

La solution orale de vitamine D₃ est une vitamine contenant du cholécalciférol (équivalant à la vitamine D₃). La vitamine D est présente dans certains aliments. Elle est également produite par l'organisme lorsque la peau est exposée au soleil. La vitamine D aide les reins et l'intestin à absorber le calcium, et contribue à la formation des os.

Quels sont les ingrédients de la solution orale de vitamine D₃?

Ingrédient médicamenteux : cholécalciférol à 625 mcg (25 000 UI)

Ingrédients non médicamenteux : dioléate de polyglycéryl, huile d'olive, huile d'orange et acétate de tocophérol.

La solution orale de vitamine D₃ se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution orale, 625 mcg (25 000 UI)

N'utilisez pas la solution orale de vitamine D₃ dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la vitamine D, à l'un des autres ingrédients de la solution orale de vitamine D₃ ou à un composant du contenant;
- vous avez des taux élevés de calcium dans le sang ou l'urine;
- vous avez un trouble du métabolisme de l'hormone parathyroïdienne;
- vous avez des calculs rénaux;
- vous avez un taux élevé de calcium dans les reins;
- vous avez de graves problèmes rénaux;
- vous avez un syndrome de malabsorption empêchant votre organisme d'absorber certains nutriments;
- vous avez des taux élevés de vitamine D dans le sang;
- vous êtes atteint de sarcoïdose (un trouble du système immunitaire pouvant entraîner une hausse des taux de vitamine D dans l'organisme);
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez d'autres médicaments contenant de la vitamine D.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre la solution orale de vitamine D₃, afin d'éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous recevez un traitement d'une maladie du cœur;
- si vous êtes atteint de sarcoïdose (un trouble du système immunitaire pouvant entraîner une hausse des taux de vitamine D dans l'organisme);
- si vous prévoyez une exposition importante au soleil pendant le traitement par la solution orale de vitamine D₃;
- si vous êtes traité pour une maladie rénale;
- si vous êtes immobilisé.

Autres mises en garde

Votre médecin pourrait mesurer vos taux de calcium dans le sang ou l'urine pour veiller à ce qu'ils ne soient pas trop élevés pendant que vous prenez la solution orale de vitamine D₃, afin de prévenir des lésions ou des maladies aux reins.

La concentration de vitamine D₃ dans votre sang doit être surveillée. Après la première dose, une analyse de votre sang sera effectuée une fois par mois.

Le traitement par des doses élevées de vitamine D est déconseillé chez les femmes enceintes et celles qui allaitent.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec la solution orale de vitamine D₃ :

- les médicaments qui agissent sur le cœur ou les reins comme les glycosides cardiaques (p. ex., digoxine) ou certains diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau, p. ex., hydrochlorothiazide). Lorsque ces médicaments sont utilisés en même temps que la vitamine D₃, ils peuvent considérablement augmenter le taux de calcium dans le sang et l'urine;
- l'actinomycine (un médicament utilisé pour traiter certaines formes de cancer) et les antifongiques du type imidazole (p. ex., le clotrimazole et le kétoconazole), qui sont des médicaments utilisés pour le traitement de maladies fongiques. Ces médicaments peuvent interférer avec la manière dont votre organisme transforme la vitamine D;
- les glucocorticoïdes (hormones stéroïdiennes), qui peuvent diminuer l'effet de la vitamine D;
- les autres médicaments contenant de la vitamine D;
- les médicaments suivants, car ils peuvent interférer avec l'effet ou l'absorption de la vitamine D₃ :
 - médicaments antiépileptiques (anticonvulsivants), comme la phénytoïne ou les barbituriques;
 - certains médicaments qui diminuent le taux de cholestérol dans le sang (comme la cholestyramine ou le colestipol);
 - certains médicaments amaigrissants qui diminuent la quantité de lipides absorbés par l'organisme (p. ex., l'orlistat);
 - certains laxatifs (comme la paraffine liquide).

Comment la solution orale de vitamine D₃ s'administre-t-elle?

Prenez toujours la solution orale de vitamine D₃ exactement de la manière recommandée par votre médecin ou votre pharmacien. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez prendre la solution orale de vitamine D₃ avec de l'eau ou du jus d'orange. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Ce médicament a un goût délicat d'huile d'olive. Le contenu de l'ampoule doit être vidé dans une cuillère ou directement dans la bouche avant d'être avalé. Assurez-vous de prendre la dose entière.

Dose habituelle

Pour traiter la carence en vitamine D chez l'adulte :

Première dose : prendre 8 ampoules (5000 mcg ou 200 000 UI)

Après un mois : prendre 4 ampoules (2500 mcg ou 100 000 UI) une fois par mois pendant 2 mois

Surdose

Les symptômes de surdosage les plus courants sont : nausées, vomissements, soif excessive, production de grandes quantités d'urine en 24 heures, constipation et déshydratation, taux élevés de calcium dans le sang et l'urine, comme en témoignent les analyses de laboratoire.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de solution orale de vitamine D₃, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez de prendre une dose de solution orale de vitamine D₃, prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. Cependant, s'il est presque le temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose omise; prenez simplement la dose suivante au moment prévu.

Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la solution orale de vitamine D₃?

Lorsque vous prenez la solution orale de vitamine D₃, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Constipation, flatulence, nausées, douleur à l'estomac ou diarrhée
- Éruption cutanée
- Démangeaisons
- Urticaire
- Enflure de la peau

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|--------------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Hypercalcémie (trop de calcium dans le sang) : constipation, nausées, vomissements, soif, douleur à l'estomac, confusion, sensation de faiblesse | | √ | |
| Hypercalciurie (trop de calcium dans l'urine) : présence de sang dans l'urine, douleur au moment d'uriner, besoin fréquent d'uriner, douleur à l'estomac, sensation de faiblesse | | √ | |
| Œdème angioneurotique (enflure des tissus sous la peau) : difficulté à respirer; enflure du visage, des mains, des pieds et de la gorge; enflure du tube digestif causant de la diarrhée, des nausées ou des vomissements | | | √ |
| Œdème laryngé (enflure du larynx) : changement de la voix, enrouement, besoin constant de se racler la gorge | | √ | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez à une température de 15 à 25 °C. Ne mettez pas au réfrigérateur ni au congélateur. Conservez dans l'emballage original à l'abri de la lumière.

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette, après « Exp. ». Cette date correspond au dernier jour du mois indiqué.

Pour en savoir plus sur la solution orale de vitamine D₃ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>), ou peut être obtenu auprès du fabricant en composant le 1-888-640-0116 ou en écrivant à l'adresse info@galephar.com.

Le présent feuillet a été rédigé par Galephar Pharmaceutical Research Inc.
Dernière révision : 14 janvier 2021