

## **RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES**

### **Pr EURO-D 5 000 UI**

Gélules de vitamine D (D<sub>3</sub>, Cholécalférol)

### **Pr EURO-D 10 000 UI**

Gélules de vitamine D (D<sub>3</sub>, Cholécalférol)

### **Pr EURO-D 50 000 UI**

Gélules de vitamine D (D<sub>3</sub>, Cholécalférol)

## **Vitamine**

**Euro-Pharm International Canada Inc.**  
9400 Langelier  
Montreal, Qc, H1P 3H8  
Canada

**Date de révision :**  
23 novembre 2023

**Numéro de Contrôle :** 276249

## RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Pr **EURO-D 5 000 UI**

Pr **EURO-D 10 000 UI**

Pr **EURO-D 50 000 UI**

Gélules de vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol)

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Vitamine

### PHARMACOLOGIE

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui aide à réguler les concentrations sériques de calcium et de phosphore en améliorant l'efficacité de l'intestin grêle à absorber ces minéraux par l'alimentation. Le terme vitamine D fait référence collectivement à un groupe de substances chimiques structurellement similaires, et à leurs métabolites, qui comprend l'alfacalcidol (1 $\alpha$ -hydroxycholécalférol), le calcitriol (1,25-dihydroxycholécalférol), le cholécalférol (vitamine D<sub>3</sub>), le dihydrotachystérol (DHT) et l'ergocalciferol (vitamine D<sub>2</sub>). Ces agents ont des propriétés antirachitiques.

Chez l'humain, il n'y a pas de différence pratique entre l'activité biologique du cholécalférol (vitamine D<sub>3</sub>) et de l'ergocalciferol (vitamine D<sub>2</sub>). Un microgramme ( $\mu$ g) de chaque composé équivaut à 40 UI d'activité de vitamine D. La vitamine D est essentielle pour l'absorption et l'utilisation du calcium et du phosphate, et facilite la mobilisation du calcium osseux et le maintien des concentrations de calcium sérique.

Chez l'humain, le cholécalférol (vitamine D<sub>3</sub>) est synthétisé dans la peau, à partir du 7-déhydrocholestérol, à la suite de l'exposition au rayonnement ultraviolet. Le cholécalférol est également présent dans le poisson et les huiles de foie. L'ergocalciferol (vitamine D<sub>2</sub>) est produit par l'irradiation aux ultraviolets du stérol de la provitamine D (ergostérol). L'ergostérol n'est pas synthétisé chez l'humain, mais est consommé dans l'alimentation grâce aux levures et aux plantes. Le cholécalférol et l'ergocalciferol sont hydroxylés dans le foie par l'enzyme vitamine D-25-hydroxylase pour former du 25-hydroxycholécalférol (calcifédiol) et du 25-hydroxyergocalciferol, respectivement. Ces composés subissent encore une hydroxylation dans les reins par l'enzyme vitamine D-hydroxylase pour former les métabolites actifs 1,25-dihydroxycholécalférol (calcitriol) et 1,25-dihydroxyergocalciferol, respectivement. Ce sont les principaux métabolites actifs du cholécalférol et de l'ergocalciferol, respectivement (source : Gilman). Le dihydrotachystérol est produit par la réduction de synthèse de l'ergocalciferol. Les patients atteints de maladie rénale chronique ne peuvent pas convertir le calcifédiol en calcitriol. L'alfacalcidol (1 $\alpha$ -hydroxyvitamine D<sub>3</sub>), un analogue synthétique du calcitriol, est rapidement converti dans le foie en calcitriol, court-circuitant l'étape de la conversion rénale. Parce que l'alfacalcidol, le calcitriol et le dihydrotachystérol ne nécessitent pas d'hydroxylation rénale, ils sont utiles chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## PHARMACOCINÉTIQUE

Tableau 1 : Pharmacocinétique

	T <sub>1/2</sub> (heures)	Délai d'action (heures)	Durée d'action
Alfacalcidol	3	6	Jusqu'à 48 heures
Calcitriol	3 à 6	2 à 6	3 à 5 jours
Dihydratichystérol	S. O.	Plusieurs	Jusqu'à 9 semaines
Ergocalciférol	19 à 48 <sup>a</sup>	12 à 24 <sup>b</sup>	Jusqu'à 6 mois <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Augmentation de la concentration de calcium sérique

<sup>b</sup> L'effet thérapeutique peut prendre de 10 à 14 jours

<sup>c</sup> L'effet cumulatif se produit avec des doses répétées

Les analogues de la vitamine D sont facilement absorbés par l'intestin grêle, si l'absorption des graisses est normale. La bile est nécessaire à l'absorption. Comme décrit précédemment, le cholécalciférol et l'ergocalciférol sont convertis. Pour activer les métabolites par un procédé d'hydroxylation en deux étapes, le premier se produit dans le foie et le second se produit dans le rein.

Le dihydratichystérol et l'alfacalcidol sont convertis à leurs métabolites actifs dans le foie. Le foie active le dihydratichystérol et l'alfacalcidol. La vitamine D est éliminée par voie rénale et par l'excrétion biliaire.

## INDICATIONS

EURO-D 5 000 UI, EURO-D 10 000 UI et EURO-D 50 000 UI sont indiqués pour :

- le traitement du rachitisme réfractaire (rachitisme résistant à la vitamine D);
- le traitement de l'hypoparathyroïdie.

## CONTRE-INDICATIONS

EURO-D 5 000 UI, EURO-D 10 000 UI et EURO-D 50 000 UI ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant :

- d'hypersensibilité connue à la vitamine D ou à un de ses analogues et dérivés;
- d'hypercalcémie;
- du syndrome de malabsorption;
- de sensibilité anormale aux effets toxiques de la vitamine D;
- d'hypervitaminose D.

## PRÉCAUTIONS

L'administration chronique ou aiguë de doses excessives peut entraîner une hypervitaminose D qui se manifeste par de l'hypercalcémie et ses séquelles.

L'indice thérapeutique des analogues de la vitamine D est étroit et il existe une grande variation interindividuelle de la dose qui conduira à une toxicité chronique. Des doses quotidiennes de cholécalciférol allant de 50 000 à 100 000 UI (1,25 à 2,5 mg) chez l'adulte et de 1 000 UI (25 µg) chez l'enfant peuvent entraîner une hypervitaminose. D'autres analogues de la vitamine D avec une durée d'action plus courte peuvent avoir une propension moindre à s'accumuler et à causer de l'hypercalcémie.

Les premiers symptômes de l'hypercalcémie peuvent comprendre la faiblesse, la fatigue, la somnolence, les céphalées, l'anorexie, une bouche sèche, un goût métallique, des nausées, des vomissements, des vertiges, des acouphènes, une ataxie et une hypotonie. Les manifestations plus tardives et éventuellement plus graves comprennent une néphrocalcinose, l'insuffisance rénale, l'ostéoporose chez les adultes, une altération de la croissance chez les enfants, l'anémie, la calcification métastatique, la pancréatite, une calcification vasculaire généralisée et des convulsions.

La surveillance périodique des concentrations de calcium, de phosphate, de magnésium et de phosphatase alcaline sériques est recommandée pour les patients prenant de la vitamine D<sub>3</sub>. Le calcium sérique doit être maintenu dans la plage de 2,25 à 2,5 mmol/L et ne peut pas dépasser 2,75 mmol/L.

### **Interactions médicamenteuses**

#### Antiacides (contenant du magnésium) :

Une hypomagnésémie peut se développer lorsque ces agents sont utilisés simultanément avec la vitamine D, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

#### Anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital) :

Les effets d'une diminution de la vitamine D peuvent se manifester lorsque certains anticonvulsivants sont administrés, car ils peuvent induire les enzymes microsomaux hépatiques et accélérer la conversion de la vitamine D en métabolites inactifs.

#### Cholestyramine, colestipol, huile minérale :

L'absorption intestinale de la vitamine D peut être altérée. Les patients sous cholestyramine ou colestipol doivent être avisés d'espacer autant que possible l'ingestion de ces médicaments et de la vitamine D.

#### Digoxine :

La vitamine D doit être utilisée avec prudence chez les patients sous digoxine, car l'hypercalcémie (qui peut survenir avec l'utilisation de vitamine D) peut précipiter les arythmies cardiaques.

### Diurétiques thiazidiques :

Il existe un risque accru d'hypercalcémie si la vitamine D est co-administrée avec des diurétiques thiazidiques et du calcium : les concentrations plasmatiques de calcium devraient être surveillées chez les patients recevant les médicaments en même temps. (Source : Martindale)

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

### **Population spéciale**

#### Grossesse :

L'innocuité des doses supérieures à 400 UI (10 µg) de vitamine D<sub>3</sub> quotidiennes pendant la grossesse n'a pas été établie. L'hypercalcémie maternelle, éventuellement causée par un excès de vitamine D pendant la grossesse, a été associée à de l'hypercalcémie chez les nouveau-nés, ce qui peut conduire au syndrome de sténose aortique supra-avalvulaire, dont les caractéristiques peuvent comprendre une rétinopathie, un retard mental ou de la croissance, du strabisme et d'autres effets.

L'hypercalcémie pendant la grossesse peut aussi conduire à la suppression de la libération de l'hormone parathyroïdienne chez le nouveau-né, entraînant une hypocalcémie, une tétanie et des crises épileptiques.

#### Allaitement :

La vitamine D est déficiente dans le lait maternel. Par conséquent, les nourrissons allaités au sein peuvent nécessiter une supplémentation. L'utilisation de quantités excessives de vitamine D chez les mères allaitantes peut entraîner une hypercalcémie chez les nourrissons. Des doses de vitamine D<sub>3</sub> au-delà de 10 µg quotidiennement ne doivent pas être administrées quotidiennement aux femmes allaitantes.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

La vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol) est généralement bien tolérée à des doses qui ne dépassent pas la dose quotidienne recommandée. Un dosage chronique excessif peut conduire à une toxicité (voir les précautions).

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeffect/report-declaration/index-fra-php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## SURDOSAGE

### Symptômes :

Une intoxication aiguë à la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol) peut provoquer une hypervitaminose D (voir Précautions).

### Traitement :

Le traitement de l'intoxication aiguë ou chronique comprend le retrait de la vitamine D<sub>3</sub> et de tous les suppléments de calcium, le maintien d'une alimentation faible en calcium, l'administration de liquides IV ou oraux et, si nécessaire, de corticostéroïdes ou de diurétiques calciuriques, notamment le furosémide et l'acide éthacrymique, pour diminuer les concentrations de calcium sérique. Une dialyse péritonéale ou une hémodialyse avec dialysat exempt de calcium aidera à éliminer le calcium.

Si l'ingestion aiguë est récente, un lavage gastrique ou des vomissements peuvent minimiser l'absorption. Si le médicament a déjà traversé l'estomac, l'administration d'huile minérale peut favoriser l'élimination fécale.

L'hypercalcémie est généralement réversible; cependant, si une calcification métastatique est survenue, une insuffisance rénale ou cardiaque grave, voire un décès, peut en découler.

Pour gérer un surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec votre centre antipoison régional.

## POSOLOGIE

Aux doses plus élevées de vitamine D utilisées pour le traitement actif, l'écart entre les doses thérapeutiques et toxiques est étroit. Le dosage de la vitamine D<sub>3</sub> doit être individualisé avec une surveillance attentive des concentrations de calcium sérique. Réajustez le dosage thérapeutique dès qu'il y a une amélioration clinique. Un titrage minutieux est nécessaire pour éviter un surdosage. Les sources alimentaires et autres de la vitamine D doivent être considérées. L'apport en calcium doit être suffisant.

**Pour le traitement de rachitisme résistant à la vitamine D :** 12 000 à 500 000 UI  
(0,3 à 12,5 mg) par jour.

**Pour le traitement des hypoparathyroïdies :** 50 000 à 200 000 UI (1,25 à 5 mg) par jour.  
La supplémentation en calcium est également nécessaire.

Un spécialiste doit être consulté dans le traitement de l'hypophosphatémie, l'hypocalcémie, l'ostéodystrophie rénale et l'ostéoporose induite par corticostéroïdes.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

- EURO-D 5 000 UI :** Chaque gélule molle ovale rouge, avec une solution huileuse légèrement jaune à l'intérieur, contient 5 000 UI de vitamine D<sub>3</sub>.  
Ingrédients non médicinaux : AD&C rouge n° 40, D&C jaune n° 6, D&C jaune n° 10, eau purifiée, gélatine, glycérine, huile de soya hydrogénée.  
Offert en flacons de 100 gélules.
- EURO-D 10 000 UI :** Chaque gélule molle ovale rouge, avec une solution huileuse légèrement jaune à l'intérieur, contient 10 000 UI de vitamine D<sub>3</sub>.  
Ingrédients non médicinaux : AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, gélatine, glycérine, eau purifiée, huile de soya.  
Offert en flacons de 30, 60, et 100, et en plaquettes alvéolées échantillons de 10 gélules.
- EURO-D 50 000 UI :** Chaque gélule molle ovale vert clair, avec une solution huileuse légèrement jaune à l'intérieur, contient 50 000 UI de vitamine D<sub>3</sub>.  
Ingrédients non médicinaux : AD&C bleu n° 1, gélatine, glycérine, eau purifiée, huile de maïs.  
Offert en flacons de 10, 15, 30, de 100, et en flacons échantillons de 3 gélules.

## CONDITIONS DE STOCKAGE

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

## INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

On peut obtenir ce document à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Euro-Pharm International Canada Inc., sans frais au **1-888-929-0835**

Ce dépliant a été préparé par  
**Euro-Pharm International Canada Inc.**  
Montréal (Québec) Canada  
H1P 3H8

## RÉFÉRENCES

1. Pharma-D 5000 UI (DIN 02371480), Pharma-D 10 000 UI (DIN 02371499) Pharma-D 50 000 UI (DIN 02371502), numéros de contrôle 125779, 131209, 131213 respectifs, monographie du produit, site web de Santé Canada (9 mai 2018)
2. APC 2000; Association des pharmaciens du Canada; Ottawa (ON), page 1718.
3. Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4<sup>th</sup> Edition, pp. 1680-89.
4. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29<sup>th</sup> Edition, pp. 1280-84.
5. AHFS Drug information 2003, pp. 3519-3524.
6. Euro-D 10 000 Renseignements thérapeutiques (Euro-Pharm International Canada Inc.), avril 2004.