

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GYNOFER B12, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate ferreux sec.....	150 mg
Sulfate de zinc monohydraté.....	61,8 mg
Acide folique (vitamine B9).....	1,5 mg
Vitamine B12.....	15 µg

Pour une gélule.

Excipients : ponceau 4 R, érythrosine supra, amidon de maïs, talc purifié, povidone PVPK-30, éthylcellulose N-50, alcool isopropylique, dioxyde de titane, sucre, dichlorométhane.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention et traitement des carences en fer, en acide folique, en vitamine B12 et en zinc.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale : 1 à 3 gélules par jour en fonction de la gravité du cas ou selon la prescription médicale.

Femme enceinte : 1 gélule par jour.

Cas d'anémie sévère : 3 gélules par jour (matin-midi-soir).

Mode d'administration

Avaler la gélule en entier. Les gélules ne doivent pas être sucées, mâchées ou gardées dans la bouche, mais avalées entières avec de l'eau.

A prendre avec un grand verre d'eau, de préférence avant les repas mais l'horaire de la prise est à adapter en fonction de la tolérance digestive.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des constituants,
- Surcharge martiale en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde

L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.

Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement de la cause.

Les patients, particulièrement les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des lésions oesophagiennes, des granulomes bronchiques et/ou des nécroses bronchiques pouvant entraîner des sténoses bronchiques en cas de fausse route (voir section 4.8).

Les patients qui ont aspiré une gélule doivent contacter un médecin immédiatement, et une consultation en pneumologie doit être envisagée. Les patients peuvent risquer d'inhaler une gélule sans le remarquer et doivent donc être avisés de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes d'inhalation tels que de la toux et / ou d'autres symptômes des voies respiratoires après ingestion d'une gélule.

D'après les données de la littérature, une pigmentation brun-noire de la muqueuse gastro-intestinale (pseudomélanoze/mélanoze) a été observée chez de rares patients âgés recevant une supplémentation en fer et souffrant d'une insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension. Cette pigmentation peut gêner une chirurgie gastro-intestinale et doit donc être prise en compte, en particulier lors de la chirurgie programmée. Il est donc souhaitable de prévenir le chirurgien de la supplémentation en fer en cours, compte tenu de ce risque (voir rubrique 4.8).

Précautions d'emploi

La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer (voir rubrique 4.5).

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

LIEES AU FER :

Associations déconseillées

- Fer (sels de) (voie injectable)

Lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Associations à prendre en compte

- Acide acétohydroxamique

Diminution de l'absorption digestive de ces deux médicaments par chélation du fer.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Bisphosphonates

Pour les sels de fer administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).

- Calcium

Avec les sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

- Cyclines (voie orale)

Avec les cyclines utilisées par voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes).

Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

- Entacapone

Diminution de l'absorption digestive de l'entacapone et du fer par chélation de celui-ci par l'entacapone. Prendre les sels de fer à distance de l'entacapone (plus de 2 heures si possible).

- Fluoroquinolones

Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones.

Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

- Hormones thyroïdiennes

Diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes.

Prendre les hormones thyroïdiennes à distance du fer (plus de 2 heures, si possible).

- Levodopa/Carbidopa

Diminution de l'absorption digestive de la lévodopa/carbidopa.

Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa/carbidopa (plus de 2 heures si possible).

- Méthylidopa

Diminution de l'absorption digestive de la méthylidopa (formation de complexes).

Prendre les sels de fer à distance de la méthylidopa (plus de deux heures, si possible).

- Penicillamine

Diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine.
Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).

- Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium.
Prendre le strontium à distance des sels de fer (plus de deux heures, si possible).

- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et de calcium (topiques intestinaux)

Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.
Prendre les sels de fer à distance des topiques gastro-intestinaux (plus de 2 heures, si possible).

- Cholestyramine

Diminution de l'absorption digestive du fer.
Prendre les sels de fer à distance de la cholestyramine (par exemple 1 à 2 heures avant ou 4 heures après).

- Autres formes d'interaction

Les Acides phytiques (céréales complètes), légumineuses, polyphénols (thé, café, vin rouge), le calcium (lait, produits laitiers) et quelques protéines (œufs) inhibent significativement l'absorption du fer.
Prendre les sels de fer à distance de ces aliments (plus de 2 heures si possible).

LIEES A L'ACIDE FOLIQUE

- Phénobarbital, primidone, phénytoïne, fosphénytoïne

Diminution des concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant, par augmentation de son métabolisme hépatique dont l'acide folique représente un des cofacteurs.
Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

LIEES AU ZINC

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Cyclines, Fluoroquinolones

Diminution de l'absorption digestive des cyclines ou des fluoroquinolones par le zinc. Prendre les sels de zinc à distance des cyclines ou des fluoroquinolones (plus de 2 heures si c'est possible).

+ Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium par le zinc. Prendre le strontium à distance des sels de zinc (plus de 2 heures si c'est possible).

Associations à prendre en compte

Alimentation

Les aliments à forte teneur en acide phytique (légumineuses (petits pois, lentilles, soja...), céréales complètes (blé, seigle, avoine...), maïs, noix...) peuvent former des complexes avec le zinc ce qui diminue son absorption et donc son efficacité.

De même, les aliments riches en fer ou calcium peuvent interagir avec le zinc et en diminuer l'absorption.

En conséquence, afin d'éviter une interaction par l'alimentation et obtenir une absorption maximale du zinc, la prise des sels de zinc se fera à distance des repas (plus de 2 heures si possible).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données cliniques négatives portant sur quelques milliers de femmes traitées semblent exclure un effet néfaste du sulfate ferreux.

En conséquence, ce médicament dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage du sulfate ferreux dans le lait maternel n'a pas été évalué, mais compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études animales n'indiquent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

LIES AU FER

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$), $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

	Fréquent ($\geq 1/100 < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Œdème laryngé	** Nécrose bronchique Granulome pulmonaire Sténose bronchique
Affections gastro intestinales	Constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, altération de la couleur des fèces, nausée	Fèces anormales, dyspepsie, vomissement, gastrite	Dyschromie dentaire*, Ulcération buccale* Mélanose gastro-intestinale ** blessure de l'oesophage
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit, éruption érythémateuse	

*Dans le cas d'une administration incorrecte, lorsque les gélules sont mâchées, sucées ou gardées dans la bouche.

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après la mise sur le marché. La fréquence de ces réactions est considérée comme indéterminée (elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

Hypersensibilité, urticaire, dyschromie dentaire*, ulcération buccale* et mélanose gastro-intestinale ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (cf tableau ci-dessus).

**Les patients, particulièrement les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des lésions oesophagiennes, des granulomes bronchiques et/ou des nécroses bronchiques pouvant entraîner des sténoses bronchiques en cas de fausse route (voir section 4.4)

Autres Populations particulières:

D'après les données de la littérature, une pigmentation brun-noire de la muqueuse gastro-intestinale (pseudomélanose/mélanose) a été observée chez de rares patients âgés recevant une supplémentation en fer et souffrant d'une insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension. Cette pigmentation peut gêner une chirurgie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

LIES A L'ACIDE FOLIQUE

	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
--	--

Affections du système immunitaire	Réaction Anaphylactique
Affections gastro-intestinales	Trouble gastro-intestinal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angio-oedème Dermatite allergique Urticaire

LIES AU ZINC

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Anémie, neutropénie, hyposidérémie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction allergique
Affections gastro-intestinales	Rare	Douleurs abdominales, gastralgies, épigastalgies, nausées, vomissements, dyspepsie, troubles du transit (y compris diarrhée et constipation)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Urticaire, prurit, éruption cutanée, érythème
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Hypocuprémie réversible

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.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage avec des sels de fer ont été rapportés en particulier chez l'enfant par ingestion massive accidentelle; la symptomatologie comporte des signes d'irritation et de nécrose des muqueuses digestives entraînant des douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif.

Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 pour cent.

En fonction des concentrations sériques en fer, l'utilisation d'un agent chélateur peut être recommandée, le plus spécifique étant la déféroxamine. Si nécessaire, veuillez-vous référer à son RCP.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique - Fer, vitamine B12 et acide folique. Code ATC : B03AE01.

Normalement moins de 10% de fer alimentaire est absorbé et généralement 5-20mg du fer total alimentaire chez les occidentaux est suffisant pour répondre aux exigences de l'adulte.

Le fer inorganique et hémique est principalement absorbé dans le jéjunum supérieur et le duodénum, où les conditions luminales, y compris l'influence des sécrétions gastriques et de l'acide, facilitent sa biodisponibilité. De nombreux composants alimentaires influencent l'absorption du fer par la formation des complexes solubles ou insolubles et par des actions sur l'état d'oxydation du fer élémentaire.

La cyanocobalamine est aisément convertie sous forme de coenzyme qui, comme la méthylcobalamine, est modifiée par la conversion de l'homocystéine en méthionine, et, comme la déoxyadénosylcobalamine, par la conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA. Les coenzymes actifs, les enzymes, la méthylcobalamine et la 5-déoxydénoylcobalamine, sont essentiels pour la croissance et la réplication de cellules. Chez l'homme, la faillite de cette voie due à l'insuffisance de la cobalamine favorise une anémie mégalo-blastique et une neuropathie.

Chez l'homme, une source exogène de folates est exigée pour la synthèse des nucléoprotéines et l'entretien d'une érythropoïèse normale.

L'acide folique donné oralement ou parentéralement stimule spécifiquement la production des globules rouges, des globules blancs, et des plaquettes chez les personnes souffrant de certaines anémies mégaloblastiques.

Le Zinc intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques et joue un rôle important dans le métabolisme des protéines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le fer inorganique et hémique est principalement absorbé dans le jéjunum supérieur et le duodénum, où les conditions luminales, y compris l'influence des sécrétions gastriques et de l'acide, facilitent sa biodisponibilité. De nombreux composants alimentaires influencent l'absorption du fer par la formation des complexes solubles ou insolubles et par des actions sur l'état d'oxydation du fer élémentaire.

La cyanocobalamine est absorbée dans le tractus gastro-intestinal selon deux mécanismes : un mécanisme passif lorsque les quantités sont importantes et un mécanisme actif qui permet l'absorption des doses physiologiques. Cette absorption peut être irrégulière lorsque la cyanocobalamine est donnée à des fortes doses thérapeutiques. Son absorption est altérée chez les patients qui présentent une absence de facteur intrinsèque, des patients avec un syndrome de malabsorption ou anomalie fonctionnelle intestinale, ou après une gastrectomie. Seulement 1,5 à 3,5 ng peuvent être absorbés à partir de n'importe quel repas par le processus impliquant le facteur intrinsèque mais environ 1% de la quantité donnée oralement est également absorbée par diffusion passive. La cyanocobalamine se lie aux protéines plasmatiques et est stockée dans le foie. Le pic sérique est atteint une heure après l'injection intramusculaire. L'excrétion se fait par voie urinaire principalement. Une fois donnée à des doses de 100µg ou plus, plus de la moitié est excrétée dans l'urine dans un délai de 48 heures, la majeure partie dans les 8 premières heures. Il se répand à travers le placenta.

L'acide folique est aisément absorbé dans le tractus gastro-intestinal et apparaît rapidement dans le sang, où il est intensivement lié aux protéines plasmatiques. Ses réserves sont hépatiques, mais sont rapidement épuisables en cas de carence. Sa carence entraîne une anémie macrocytaire. Il est excrété dans la bile ; une grande part est réabsorbée avec une destination non élucidée. Environ 4 à 5µg est excrété quotidiennement dans l'urine.

Le Zinc est absorbé au niveau du l'intestin grêle, notamment au niveau du jéjunum. Dans le plasma, sa concentration est d'environ 1mg/l. Il est irréversiblement lié à l'albumine, et réversiblement à des petites protéines et à des acides aminés. Dans les globules rouges, sa concentration est élevée environ 12 à 15 mg/l. Le foie et le rein sont riches en zinc. Le zinc est éliminé de manière prépondérante par le tube digestif, l'élimination urinaire correspond à environ 5% de l'apport quotidien et est inférieure à 1 mg/24h.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ponceau 4 R, érythrosine supra, amidon de maïs, talc purifié, povidone PVPK-30, éthylcellulose N-50, alcool isopropylique, dioxyde de titane, sucre, dichlorométhane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver en dessous de 30°C à l'abri de la lumière.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

3x10 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3
Rose Belle Business Park
Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

20/05/2020

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Pas de liste. Non soumis à prescription médicale