

# Fero-Folic-500®

## Composition

Principes actifs: Sulfate de fer (II) comme sulfate heptahydré, vitamine C comme ascorbate de sodium et acide folique.

Excipients: Copolymère acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle (1:1), stéarate de magnésium, povidone K30, macrogol 8000, macrogol 400, amidon de maïs, talc, éthylcellulose, hypromellose, dioxyde de titane, E127 (érythrosine).

(contient 65,27 mg de sodium/par comprimé)

## Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 comprimé à libération prolongée contient:

105 mg de fer (II) sous forme de sulfate de fer (II).

500 mg de vitamine C sous forme d'ascorbate de sodium.

350 µg d'acide folique.

## Indications/Possibilités d'emploi

Le Fero-Folic-500 est utilisé pendant la grossesse dans le traitement des carences latentes et manifestes confirmées en fer et en acide folique.

La carence simultanée en fer et en acide folique devra être établie par diagnostic et confirmée par des examens de laboratoire appropriés. La cause de la carence en acide folique et surtout en fer devra, dans la mesure du possible, être écartée.

## Posologie/Mode d'emploi

Femmes adultes (>18 ans)

1 comprimé par jour avant le petit-déjeuner. Avaler les comprimés sans les croquer.

L'utilisation et l'efficacité des comprimés à libération prolongée de Fero-Folic-500 pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne sont pas établies.

L'efficacité du traitement est attestée par une augmentation du taux d'hémoglobine de 2 à 3 g/dl en l'espace de 3 semaines. Pour reconstituer les réserves de fer de l'organisme, il faut poursuivre le traitement (pendant environ 3 mois) après la normalisation du taux d'hémoglobine, mais la durée de traitement ne doit pas dépasser les 6 mois.

## Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants.

Toutes les anémies sans origine ferriprive confirmée (par ex. anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B<sub>12</sub>).

Surcharge en fer (hémochromatose, hémolyses chroniques; lors de transfusions sanguines fréquentes).

Anomalies de l'utilisation du fer (anémie sidéroachrestique, anémie du saturnisme, thalassémie).

Intolérance prouvée (par ex. en cas d'altérations inflammatoires graves du tractus gastro-intestinal, en cas de diverticules gastro-intestinaux et d'occlusion intestinale).

Affections hépatiques et rénales graves.

Une administration simultanée de préparations de fer parentales et orales est contre-indiquée.

Les comprimés à libération prolongée de Fero-Folic-500 sont contre-indiqués chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de leur teneur en fer.

## Mises en garde et précautions

Les préparations perorales de fer doivent être utilisées avec prudence chez les patients souffrant de gastrite, d'ulcère gastrique ou intestinal, de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse.

En cas de ralentissement de l'évacuation gastrique et de sténose du pylore, les préparations liquides de fer sont préférables aux formes solides.

La prudence est de mise en cas d'abus chronique d'alcool, car celui-ci peut provoquer une surcharge en fer par le biais d'une augmentation de la résorption du fer.

En cas d'inefficacité du traitement (l'efficacité se traduisant par une augmentation du taux d'hémoglobine d'environ 0,1 g/dl de sang/jour et d'environ 2 à 3 g/dl au bout de 3 semaines), il faut vérifier l'observance («compliance») du traitement par le patient, s'assurer qu'il s'agit bien d'un déficit en fer et exclure toute hémorragie persistante (par ex. endocardite d'Osler).

Dans les anémies mégalo-blastiques d'étiologie obscure, il convient, du fait du risque de troubles neurologiques irréversibles, d'exclure par diagnose avant le début du traitement une éventuelle carence en vitamine B<sub>12</sub>, car les carences en vitamines B<sub>12</sub> entraînent toujours une carence secondaire en acide folique.

Une administration parentérale supplémentaire de la cyanocobalamine peut s'avérer nécessaire lors de carence en vitamine B<sub>12</sub>.

Une administration supplémentaire d'acide folique peut être nécessaire lors d'anémies hémolytiques, d'infections chroniques, de thérapies anticonvulsives ou d'alcoolisme.

L'utilisation et l'efficacité des comprimés à libération prolongée de Fero-Folic-500 pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne sont pas établies.

Ce médicament contient 65,27 mg de sodium par comprimé à libération prolongée, ce qui correspond à 3,26 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS pour un adulte, soit 2 g.

## **Interactions**

### **A) Fer**

L'administration simultanée de certains antiacides (contenant par ex. du carbonate de calcium et du silicate de magnésium) perturbe la résorption intestinale du fer, car il se forme alors des complexes difficilement solubles. C'est pourquoi les préparations de fer administrées par voie orale ne doivent pas être prises dans l'heure précédant ou les 2 heures suivant la prise d'un antiacide.

Les tétracyclines forment également des complexes peu solubles avec le fer, ce qui a pour effet de diminuer à la fois la résorption du fer et celle des tétracyclines. Si la prise des deux médicaments est nécessaire, il faut administrer les tétracyclines 3 heures après ou 2 heures avant la préparation de fer.

La colestyramine diminue également la résorption intestinale du fer.

Pendant un traitement martial, la résorption de la pénicillamine, des dérivés de l'or et des phosphates apportés par l'alimentation est diminuée. Si un patient doit prendre des préparations de pénicillamine pendant un traitement martial, il faut respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise des deux produits.

La prise simultanée de préparations perorales de fer et de quinolones orales (par ex. ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine) peut provoquer une diminution de l'absorption orale et donc des concentrations sériques et urinaires des quinolones. Il ne faut donc pas prendre les préparations perorales de fer en même temps que des quinolones ou dans les 2 heures suivant la prise orale de quinolones.

L'administration perorale simultanée de préparations de fer et de salicyllates, de phénylbutazone ou d'oxyphenbutazone peut induire un renforcement mutuel des effets, par le biais de l'effet irritant sur la muqueuse gastro-intestinale.

En cas d'administration simultanée de chloramphénicol, l'effet thérapeutique du fer peut être retardé.

La résorption du fer est diminuée par la prise simultanée de certains aliments et produits d'agrément riches en phytates (certains légumes, céréales), en phosphates (par ex. les œufs) et en acide tannique (en particulier le thé noir et le café). Il ne faut donc pas prendre les préparations perorales de fer dans l'heure précédant ou dans les 2 heures suivant la prise de tels aliments et produits stimulants. Le poisson et les aliments riches en acide ascorbique et en acide citrique ou tartrique augmentent la résorption du fer.

#### B) Acide folique

La prise simultanée d'acide acétylsalicylique, d'acide p-aminosalicylique, de sulfamides et de colestyramine peut provoquer une baisse des taux sériques de folates et l'absorption des folates est réduite par les contraceptifs oraux et la sulfasalazine.

L'administration simultanée d'acide folique et d'antagonistes des folates tels que les produits chimiothérapeutiques antibactériens (triméthoprime, téroxoprime), les antipaludéens (proguanil, cycloguanil, pyriméthamine), les cytostatiques (méthotrexate, aminoptérine), antiépileptiques (Phénytoin, Primidon, dérivés de l'acide barbiturique) ou certains diurétiques (triamtèrene) provoque une inhibition réciproque de ces principes actifs.

L'acide tétrahydrofolique est nécessaire pour le traitement d'une carence en acide folique provoquée par les antagonistes de l'acide folique.

#### C) Acide ascorbique

Le poisson et les aliments riches en acide ascorbique et en acide citrique ou tartrique augmentent la résorption du fer.

#### **Grossesse/Allaitement**

Bien qu'aucunes études contrôlées des effets de Fero-Folic-500 chez l'animal ou chez la femme enceinte ne soient disponibles, la possibilité d'effet néfaste pour le fœtus semble peu probable.

On ignore la quantité de fer qui passe dans le lait maternel en cas de traitement par le Fero-Folic-500 et on ne sait pas non plus si l'administration à une femme pendant l'allaitement peut avoir des effets indésirables pour le nourrisson. La possibilité d'apparition de tels effets paraît cependant peu probable.

Fero-Folic-500 peut être pris pendant la grossesse et l'allaitement sur prescription médicale (cf. «Indications/Possibilités d'emploi»).

#### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Aucun effet connu.

#### **Effets indésirables**

Les effets irritants sont en rapport avec le fer élémentaire dans le tube digestif supérieur. Les troubles gastro-intestinaux (voir ci-dessous) sont les effets indésirables les plus fréquents pour les médicaments contenant du fer, mais ils sont moins fréquents avec les formulations retardées de sulfate de fer telles que Fero-Folic-500 qu'avec les formulations orales traditionnelles. Il ne faut arrêter le traitement qu'occasionnellement. Au besoin pour réduire les troubles gastro-intestinaux et donc améliorer la tolérance, on peut prescrire le médicament pendant les repas, mais le taux de résorption est alors moindre (voir aussi «Propriétés/Effets», «Absorption» et «Interactions»).

L'acide ascorbique est généralement bien toléré. De fortes doses peuvent toutefois occasionnellement provoquer une diarrhée et d'autres troubles gastro-intestinaux et favoriser la formation de calculs rénaux d'oxalate de calcium.

#### *Troubles du système immunitaire:*

Très rare:

·anaphylaxie

#### *Troubles gastro-intestinaux*

Fréquents:

- manque d'appétit
- nausées
- crampes d'estomac
- vomissements
- diarrhée
- constipation
- coloration foncée des selles

Très rares: Cas isolés:

- perforation d'un diverticule duodénal ou jéjunal

*Troubles cutanés*

Rares:

- éruptions cutanées

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Surdosage**

A) Fer

*Surdosage aigu*

Compte tenu de la libération retardée du sulfate de fer, les signes d'intoxication peuvent eux aussi apparaître après un certain délai.

Les effets toxiques d'une intoxication aiguë par le fer résultent à la fois des effets corrosifs sur la muqueuse gastro-intestinale et des effets métaboliques et hémodynamiques qui sont dus à un excès d'ions de fer.

En cas d'intoxication aiguë par le fer, on note d'abord (environ 30 minutes à 2 heures après la prise) une gastro-entérite hémorragique se traduisant par des nausées, des vomissements intenses, de vives douleurs abdominales et une diarrhée; puis quelque temps plus tard apparaissent une tachycardie, une chute de tension, une dyspnée et une cyanose. Dans les cas graves, on note (éventuellement après une amélioration apparente pendant 24 à 28 heures) divers phénomènes qui sont dus au passage d'importantes quantités de fer dans le sang: convulsions, paralysies, hépatite toxique, insuffisance rénale, acidose métabolique et dyspnée de Cheyne-Stokes, œdème pulmonaire, collapsus circulatoire, coma et décès.

L'absorption de plus de 40 à 70 mg de fer élémentaire par kg de poids corporel (ce qui équivaut à 2,4–4,2 g pour une personne pesant 60 kg) peut déjà causer de graves empoisonnements.

Chez le petit enfant, une dose totale d'environ 0,5 g de fer peut déjà induire un tableau inquiétant et une dose de 1 à 2 g peut être mortelle. Il résulte des expériences réalisées que, dans des cas létaux, ce sont le plus souvent des quantités de 2 à 10 g qui ont été absorbées. 2 à 6 semaines après une intoxication aiguë par le fer, on peut noter des complications tardives: occlusion intestinale, sténose du pylore et lésions cicatricielles graves de la muqueuse gastrique.

En cas de surdosage, il faut accélérer l'élimination des comprimés en déclenchant des vomissements et, au besoin, en réalisant ensuite un lavage d'estomac. Ne jamais oublier que le déclenchement de vomissements fait encourir le risque de perforation gastrique quand la paroi de l'estomac présente déjà des lésions. Immédiatement après les vomissements, il faut administrer un laxatif salin, afin d'accélérer le transit intestinal des comprimés restants.

En cas d'intoxication grave, surtout quand le taux plasmatique de fer dépasse la capacité de fixation du fer (3,5 mg/l = 63 µM), il faut administrer l'antidote spécifique (déféroxamine, une substance chélatrice) par voie orale et parentérale.

Quand les mesures sus-décrites ne permettent pas d'éliminer du tractus gastro-intestinal une forme orale solide de fer prise à une dose potentiellement mortelle, il faut envisager une exsanguino-transfusion et une intervention chirurgicale.

Pour le traitement d'une intoxication par le fer, l'hémodialyse n'est que peu efficace.

Pour le reste, le traitement repose sur les méthodes habituelles qui permettent de corriger le collapsus circulatoire et les autres symptômes, en particulier les désordres de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique.

#### *Surdosage chronique*

Une surcharge prolongée en fer peut se manifester par une hémochromatose et une hémochromatose. De tels phénomènes se produisent essentiellement lorsqu'une anémie, imputée à tort à une carence martiale, se montre réfractaire au traitement.

#### B) Acide folique

On n'a pas décrit à ce jour de symptômes d'intoxication par surdosage en acide folique.

#### **Propriétés/Effets**

Code ATC: B03AE10

Le Fero-Folic-500 est un médicament destiné au traitement des carences en fer. Il contient du fer (Fe<sup>2+</sup>) sous une forme pouvant être absorbé et utilisé par le corps. Le médicament est indiqué pour éliminer les symptômes causés par une carence en fer.

Comme tous les médicaments à base de fer, Fero-Folic-500 n'a pas d'effet sur l'érythropoïèse ou sur une anémie dont la cause n'est pas une carence en fer.

#### Mécanisme d'action

Le sulfate de fer est enrobé dans une matrice poreuse, inerte, en matière plastique, à partir de laquelle il est libéré de façon continue et retardée pendant le passage dans le tractus gastro-intestinal. La matrice est ensuite éliminée dans les selles.

Grâce à la libération retardée du principe actif, les effets secondaires gastro-intestinaux sont atténués et le produit peut être pris à jeun, même par les malades sensibles, ce qui améliore sa résorption.

Le fer contenu dans Fero-Folic-500 atteint la moelle osseuse rouge après absorption dans le sang où il est incorporé dans les globules rouges; celles-ci circulent environ 120 jours jusqu'à leur désintégration dans les cellules réticuloendothéliales.

Dans cette phase, une partie du fer est liée à la transferrine, pendant que l'autre partie est stockée sous forme de ferritine dans les cellules réticuloendothéliales d'où elle est peu à peu libérée dans la circulation sanguine. Le fer est en outre aussi contenu dans la myoglobine, le hème et dans les enzymes dépendant du fer tels que le cytochrome C, la catalase, la peroxydase, la xanthinoxydase ainsi que les enzymes mitochondriales.

Une thérapie de poursuite est maintenue pendant 3 mois dès la normalisation du taux d'hémoglobine pour soutenir une reconstitution de réserve de fer de l'organisme.

Pour augmenter encore plus le taux d'absorption, Fero-Folic-500 combine les avantages du sulfate de fer contenu dans la matrice de Ferro-Gradumet avec une forte dose de vitamine C. Fero-Folic-500 est recommandé lors d'anémies par carence en fer, dont la mal-résorption en est la cause surtout si la résorption est entravée pour cause de carence en vitamine C sous-jacente.

Fero-Folic-500 contient en outre de l'acide folique. Une carence en folate est reconnue par son effet sur le système hématopoïétique. L'administration d'acide folique avant et pendant la grossesse réduit l'incidence d'une malformation du tube neural.

## *Pharmacodynamie*

Non spécifié

## *Efficacité clinique*

Non spécifié

## **Pharmacocinétique**

### *Absorption*

Le comprimé à libération prolongée garantit une libération retardée de sulfate de fer et d'acide folique. Seule une faible fraction est libérée dans l'estomac. La libération se fait essentiellement dans la partie supérieure de l'intestin grêle; c'est également là que la résorption est maximale.

La résorption du fer dépend pour beaucoup de l'importance de la carence en fer. Le taux de résorption est maximal (il peut atteindre 30%) lorsque le taux d'hémoglobine est faible et lorsque les réserves en fer sont peu importantes; plus ces paramètres se normalisent, plus le taux de résorption du fer diminue (il peut diminuer au maximum à 2% environ). Même avec des doses fortes de fer, ce taux ne peut pas dépasser la capacité maximale de transport des protéines de transport; en revanche, il peut être diminué par la prise concomitante de certains aliments et médicaments (voir «Interactions»). La résorption est généralement meilleure en cas de prise à jeun.

L'acide ascorbique contenu dans le Fero-Folic-500 accroît le taux d'absorption du fer de façon significative (de l'ordre de 30 à 50%) par rapport à des comprimés ne contenant que du sulfate de fer (II).

### *Distribution*

Dans le sang, les ions de fer sont transportés au site de leur utilisation sous forme fixée à la transferrine. Le fer est stocké sous forme de ferritine dans le foie, la rate et la moelle osseuse.

Le fer franchit la barrière placentaire et passe en faible quantité dans le lait maternel.

La liaison de l'acide folique aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 70%. L'acide folique pénètre rapidement dans tous les tissus de l'organisme. L'acide folique non utilisé dans les cellules est transformé en dérivés de polyglutamyle (forme de stockage). En cas d'interruption des apports, ces réserves sont suffisantes pour une période approximative de 10 à 12 semaines. La moitié de l'acide folique mise en réserve dans l'organisme se trouve dans le foie. L'acide folique s'accumule dans le liquide céphalorachidien, traverse la barrière placentaire et passe en quantités minimales dans le lait maternel.

### *Métabolisme*

Après absorption, l'acide folique est transformé rapidement en formes métaboliquement actives (par ex. 5-méthyl-tétrahydrofolate).

### *Élimination*

Sur l'ensemble de la quantité de fer libérée par la dégradation de l'hémoglobine (20 à 30 mg par jour), seule une faible fraction (1 à 2 mg par jour) est éliminée (essentiellement dans les selles). La très grande majorité est réutilisée par l'organisme, essentiellement pour la synthèse de l'hémoglobine.

A une posologie faible (jusqu'à environ 100 µg/jour), l'acide folique n'est que peu excrété dans les urines, mais les quantités dépassant les besoins sont éliminées principalement par voie rénale avec une demi-vie de l'ordre de 45 minutes.

## **Données précliniques**

Aucunes données précliniques pertinentes sont connues pour l'utilisation de Fero-Folic-500.

## **Remarques particulières**

### *Incompatibilités*

Non spécifique

### *Influence sur les méthodes de diagnostic*

Pendant un traitement par le fer, la recherche de sang occulte dans les selles peut donner un résultat faussement positif.

La présence d'acide ascorbique dans les urines peut fausser les dosages de la glycosurie.

Comme l'acide ascorbique est un puissant agent réducteur, il peut fausser les résultats des examens fondés sur des réactions d'oxydoréduction.

La coloration sombre des selles survenant sous traitement n'a aucune signification pathologique.

### *Stockage*

Fero-Folic-500 ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur l'emballage avec la mention «Verf./éch.».

### *Remarques concernant le stockage*

Stocker à température ambiante (15–25 °C).

La boîte de 30 comprimés à libération prolongée de Fero-Folic-500 contient déjà une dose totale de fer qui peut provoquer une intoxication engageant le pronostic vital en cas de prise accidentelle par un petit enfant. Il faut donc impérativement conserver ce médicament hors de portée des enfants.

## **Numéro d'autorisation**

36185 (Swissmedic).

## **Présentation**

30 et 90 comprimés à libération prolongée (D)

## **Titulaire de l'autorisation**

Farmaceutica Teofarma (Suisse) SA, Lugano.

## **Mise à jour de l'information**

Septembre 2020