

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amifer®

Fer – Acide folique- Cyanocobalamine

1.1 Dosage Fer élémentaire 30 mg/5ml – Acide folique 2,5 mg/5ml –
Cyanocobalamine 0,02 mg/5ml

1.2 Forme pharmaceutique sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 5 ml de sirop contient 30 mg de fer sous forme de citrate d'ammonium ferrique, 2,5 mg d'acide folique et 0,02 mg de cyanocobalamine (vitamine B12).

Excipient(s) à effet notoire : Éthanol – Sorbitol- Ponceau 4R (E124)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Solution buvable, sirop

Le sirop est une solution brun verdâtre à brun foncée

Boîte avec une bouteille de 200 ml.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Prophylaxie et traitement des déficiences en fer et acide folique pendant la durée de la grossesse et les quelques semaines qui suivent ainsi que pendant l'allaitement. Une prophylaxie spécifique est également recommandée pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse.
- Traitement d'une anémie de type ferriprive. Il est indispensable de faire un diagnostic exact avant de commencer un traitement.

- Traitement prophylactique pour prévenir la déficience en fer ou en acide folique en cas l'alimentation est pauvre en fer/acide folique.
- La prévention des anomalies du tube neural par l'acide folique est recommandée avant la conception et durant le premier trimestre de la grossesse.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie et la durée du traitement dépend du degré de déficience en fer.

Posologie pour les suppléments ferriques

Tranche d'âge	Quantité de fer/jour	Quantité d'Amifer sirop
Enfants (1 – 13 ans)	30 mg	5 ml
Adolescents (14 –18 ans)	60 mg	10 ml
Adultes (\geq 19 ans)	60 mg	10 ml
Grossesse et allaitement	60 mg	10 ml

Posologie pour le traitement d'anémie sévère

Tranche d'âge	Quantité de fer/jour pendant 3 mois	Quantité d'Amifer sirop
Adolescents (14 –18 ans)	120 mg	20 ml
Adultes (\geq 19 ans)	120 mg	20 ml
Grossesse et allaitement	120 mg	20 ml

Population pédiatrique

Pour les nourrissons et les enfants qui ont besoin solennellement d'un traitement avec un supplément de fer, le sirop uni-ingrédient en fer (sous forme de complexe d'hydroxyde ferrique-polymaltose), Amifer® Junior, est disponible.

Mode d'administration

Usage oral, par mesure de dosage.

Bien agiter le sirop avant chaque utilisation.

Un intervalle de deux à trois heures devrait être appliqué entre l'administration du sirop Amifer et une boisson laiteuse, du café ou du thé.

Les préparations de fer doivent être administrées au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'administration d'antiacides et de suppléments minéraux contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium, afin d'éviter toute réduction de la résorption de fer.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au fer, à l'acide folique, à la vitamine B12 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affections s'accompagnant d'un taux élevé en fer sérique (hémochromatose, hyper sidérose, hémolyse chronique)
- Toutes les formes d'anémie sans origine ferriprive confirmée. Par exemple en cas d'anémie mégaloblastique résultant d'une déficience isolée en vitamine B12 (suite par exemple à une déficience en un facteur intrinsèque), et d'une déficience isolée en acide folique.
- En cas de problèmes inhérents à la consommation de fer (anémie de l'intoxication saturnique, anémie sidéroblastique).
- En cas de thalassémie.
- En cas d'arthrite dégénérative ou chronique.
- En cas de conditions exigeant de recevoir fréquemment et continuellement des transfusions sanguines.
- En cas d'infection au VIH sans anémie due à une carence en fer mise en évidence par des mesures cliniques.
- En cas de problèmes hépatiques ou rénaux sévères.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un contrôle médicale est nécessaire pour les patients présentant

- Désordre sanguin,
- Souffrance d'épilepsie,
- Problèmes du système digestif ou d'estomac.

- Les préparations orales de fer doivent être utilisées avec prudence chez les patients souffrant de gastrites, d'ulcère gastrique ou intestinal, de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse.
- La prudence est 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.
- Une administration supplémentaire d'acide folique peut être nécessaire lors d'anémies hémolytiques, d'infections chroniques, de thérapies anticonvulsives ou l'alcoolisme.
- Une administration parentérale supplémentaire de la cyanocobalamine peut s'avérer nécessaire lors de carence en vitamine B12.
- Une coloration foncée des selles peut survenir pendant le traitement avec Amifer sirop, toutefois elle n'est pas cliniquement pertinente.
- En cas d'inefficacité du traitement, se traduisant par une augmentation du taux d'hémoglobine d'environ 0,1g/dl de sang par jour (d'environ 2 à 3 g/dl en 3 semaines), il faut revoir le traitement.
- En cas d'anémie associée à une infection ou à une tumeur maligne, le fer administré est stocké dans le système réticulo-endothélial et est utilisé lors de la mobilisation après le traitement de l'affection primaire.

Population pédiatrique

Pour les nourrissons et les enfants qui ont besoin solennellement d'un traitement avec un supplément de fer, le sirop uni-ingrédient en fer, Amifer® Junior, est disponible.

L'administration accidentelle de produits contenant du fer peut causer une toxicité fatale chez les enfants de moins de 6 ans. En cas de surdosage, les patients doivent consulter immédiatement un médecin ou un centre anti-poison.

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

La résorption du fer peut être diminuée par la prise simultanée de certains aliments et produits d'agrément riche en phytates, phosphates, acide tannique et calcium.

La prise concomitante de thé vert ou noir peut réduire la biodisponibilité de l'acide folique.

L'administration simultanée d'antiacides, de phosphates, de carbonates, d'oxalates, de calcium et de certains antibiotiques (tétracyclines) risque de réduire l'effet du fer. En raison d'une interaction possible, il convient de laisser s'écouler au moins 2 heures entre les prises des deux médicaments.

L'effet de la pénicillamine, des fluoroquinolones, de l'etidronate de sodium, du clodronate de sodium, du méthotrexate, de la triméthoprimine et de la pyriméthamine risque également d'être antagonisé. En raison d'une interaction possible, il convient de laisser s'écouler au moins 2 heures entre les prises des deux médicaments.

L'acide folique pourrait augmenter le métabolisme de la phénytoïne, ce qui pourrait provoquer des concentrations sériques plus bas en phénytoïne, en particulier chez les patients présentant une carence en acide folique. Chez certains patients cela pourrait mener à une augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Des effets d'Amifer sirop sur la fertilité n'ont pas été déterminés.

Grossesse

L'Amifer sirop est indiqué pendant la grossesse. Voir les mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

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

Allaitement

L'Amifer sirop est indiqué pendant l'allaitement. Voir les mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

On ignore si le fer de la citrate d'ammonium ferrique passe dans le lait maternel. L'excrétion ne change pas quelles que soient la teneur en fer de la mère et la quantité de fer consommée avec la nourriture. Par conséquent, l'administration de formulations de fer à la mère allaitante n'entraîne pas d'intoxication au fer chez le bébé et n'élimine pas une carence en fer existante chez le bébé.

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

Aucun effet connu.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables selon la classification MedDRA. Les effets indésirables proviennent de l'expérience rapportée depuis la mise sur le marché de préparations d'acide folique et de fer.

Les effets indésirables rapportés sont définies comme suit :

- très fréquent ($\geq 1/10$),
- fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$),
- peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$),
- rare (de $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$),
- très rare ($< 1/10000$),
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique Hypersensibilité	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale Diarrhée Constipation Altération de la couleur des fèces (noire) (1) Vomissements	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angioedème (visage) Réactions allergiques cutanées comme érythème généralisé, rash, prurit, urticaire, œdème cutané, réaction de photosensibilité	Indéterminée (2)

(1) La coloration des selles est un effet indésirable bien connu des préparations orales à base de fer, mais elle n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et n'est souvent pas signalée.

(2) Des réactions d'hypersensibilité induites par l'acide folique ont été quelques fois rapportées dans la littérature: réaction anaphylactique, œdème de la face,

vomissements et réactions allergiques cutanées (érythème généralisé, prurit, urticaire).

Les préparations orales à base de fer sont également associées à des réactions d'hypersensibilité comme des réactions anaphylactiques et des réactions allergiques cutanées (rash, prurit, urticaire, œdème cutané et photosensibilité).

4.9 Surdosage

Une ingestion accidentelle arrive surtout chez les enfants. On doit attirer l'attention sur le fait que cette préparation doit être conservée hors de portée des enfants. Chez les enfants, le degré de mortalité suite à une intoxication au fer est important.

Une intoxication aiguë par ingestion excessive peut provoquer une gastro-entérite nécrotique. Les symptômes peuvent apparaître après 30 minutes. Ce sont des douleurs abdominales, de la diarrhée, des vomissements du contenu stomacal brun et sanguinolent contenant parfois les comprimés, de la déshydratation, de la cyanose, des vertiges, de l'hyperventilation due à l'acidose et un collapsus cardio-vasculaire. Dans ce cas, une hospitalisation s'impose.

En cas d'intoxication aiguë avec gastro-entérite nécrotique il est important d'agir le plus vite possible:

- Lavage d'estomac par sonde gastrique avec une solution de bicarbonate de soude 1 %.
- Déferoxamine B : 1 à 2 g par voie intraveineuse dans une solution de dextrose à 5 %.
- L'état de choc, la déshydratation et les modifications acido-basiques doivent être traitées de façon classique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique , préparation de fer en association de vitamine B12 et acide folique

code ATC : B03AE01

Citrate d'ammonium ferrique

L'ion ferrique est un composant de nombreuses enzymes nécessaires pour le transfert d'énergie (cytochrome oxydase, xanthine oxydase, et succinique déhydrogénase), et il est aussi présent dans des composés nécessaires pour le transfert et l'utilisation de l'oxygène (hémoglobine et myoglobine).

L'administration des préparations de fer corrige les anomalies érythropoïétiques émanant de la déficience en fer. L'administration de fer élimine aussi autres symptômes dus à la déficience en fer tels que les plaies sur la langue, dysphagie, dystrophie des ongles et de la peau, ainsi que la fissure des lèvres.

Acide folique

Chez l'homme, une source exogène d'acide folique est nécessaire pour la synthèse des nucléoprotéines et la maintenance de l'érythropoïèse normale. L'acide folique n'est pas métaboliquement actif comme tel, mais comme précurseur d'acide tétrahydrofolique agissant comme cofacteur pour le transfert des réactions 1-carbo dans la biosynthèse des purines et thymidylates des acides nucléiques. L'affaiblissement de la synthèse des thymidylates chez les patients souffrant d'une déficience en acide folique semble être à l'origine de la synthèse défectueuse d'ADN qui engendre les anémies mégalo-blastiques et macrocytaire.

Cyanocobalamine (vitamine B12)

Chez l'homme, une source exogène de vitamine B12 est nécessaire pour la synthèse de nucléoprotéines et de myéline, la reproduction cellulaire, la croissance normale, et la maintenance de l'érythropoïèse normale. Les cellules dotées d'une rapide division (cellules épithéliales, cellules myéloïdes, cellules de la moelle osseuse) semblent nécessiter plus d'apport de vitamine B12. La vitamine B12 serait convertie en coenzyme B12 dans les tissus, et celle-ci est essentielle pour la conversion de méthylmalonate en succinate et la synthèse de méthionine à partir de l'homocystéine, une réaction qui aussi nécessite les folates.

En absence de coenzyme B12, la régénération de tétrahydrofolate à partir de sa forme inactive 5-méthyl tétrahydrofolate est impossible, résultant en déficience en folates fonctionnels.

La vitamine B12 serait aussi nécessaire pour la maintenance des groupes sulfhydryl (SH) en forme réduite nécessaires dans plusieurs systèmes d'enzymes SH activées. A part ces réactions, la vitamine B12 est aussi associée à la métabolisation des graisses et des carbohydrates, et à la synthèse des protéines.

La déficience en vitamine B12 conduit à une anémie mégalo-blastique, à des lésions gastro-intestinales ainsi qu'au dommage neurologique qui débute avec une incapacité de produire la myéline, et suit alors une dégénérescence graduelle de l'axone et la tête du nerf. L'administration parentérale de vitamine B12 renverse complètement l'anémie mégalo-blastique et les symptômes gastro-intestinaux de déficience en vitamine B12. Le degré d'amélioration des symptômes neurologiques dépend de la

durée et la sévérité des lésions, bien que la progression des lésions soit immédiatement arrêtée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Citrate d'ammonium ferrique

Absorption

L'absorption du fer est très complexe et elle est influencée par plusieurs facteurs y compris la forme sous laquelle il est administré, la dose, la réserve en fer, le degré érythroïétique et l'alimentation. Chez les sujets sains, approximativement une proportion de 5 – 10% de fer alimentaire est absorbée, et presque 10 -30% chez les sujets souffrant d'une déficience en fer. Il est rapporté que le fer inorganique est absorbé deux fois plus que le fer alimentaire.

La forme ferreuse (Fe^{2+}) est la plus absorbable. Bien que l'absorption de fer ait lieu tout le long du tube gastro-intestinal, elle est plus importante au niveau du duodénum, dans la portion proximale du jéjunum et elle décroît progressivement dans la portion distale. Certaines préparations entériques et des préparations à libération prolongée pourraient libérer le fer après le duodénum et le jéjunum proximal, réduisant ainsi l'absorption du fer.

Distribution

Le fer sous forme ferreuse (Fe^{2+}) passe à travers la muqueuse du tube gastro-intestinal directement dans le sang, et il est immédiatement lié aux transporteurs. Le transporteur β 1-globuline transporte le fer dans la moelle osseuse où il est incorporé dans l'hémoglobine. Le fer se trouve dans l'organisme humain uniquement sous une forme de complexe avec une protéine ou bien dans la molécule d'hème.

Approximativement 70% de fer se trouve dans l'hémoglobine, 25% comme réserve de fer sous forme de ferritine, et hémosidérine, 4% dans la myoglobine, 0.5% dans les enzymes de hème et 0.1% dans les transporteurs. Les réserves en fer sous forme de ferritine et hémosidérine sont localisées dans le foie, le système réticuloendothélial, moelle osseuse et dans la rate. Chez la femme, les réserves en fer tendent à être inférieures à la moitié de celles de l'homme. Chez les patients avec une balance négative en fer, les réserves en fer diminuent avant que la concentration en hémoglobine ne soit réduite.

Chaque jour, presque 0.15 – 0.3 mg de fer sont excrétés dans le lait maternel. Le fer est transporté à travers le placenta par voie active du fait qu'il se fait contre un gradient de concentration. Les besoins en fer chez une femme enceinte se situent entre 440 mg et 1.05 g.

Chaque jour, l'excrétion de fer chez une femme saine, s'élève seulement jusqu'à 0.5 – 2 mg. Cette excrétion apparaît principalement comme une desquamation cellulaire

telle que la peau, les muqueuses gastro-intestinales, les ongles, et les cheveux. Seulement des traces de fer sont éliminées dans la bile, et la sueur. La perte du sang s'accompagne d'une grande perte en fer. Chaque mois, la perte de fer lors des menstruations normales s'élève à 12 – 30 mg.

Elimination

La grande quantité de fer émanant de la destruction de l'hémoglobine est conservée et réutilisée par l'organisme.

Acide folique

Absorption

L'acide folique est absorbé rapidement à partir du tube gastro-intestinal après l'administration orale. L'acide folique est principalement absorbé au niveau de la portion proximale du petit intestin. Naturellement, les polyglutamates de folates qui apparaissent sont hydrolysés au niveau du tube gastro-intestinale, en formes monoglutamates d'acide folique avant l'absorption.

Après l'administration orale, l'activité maximale des folates dans le sang est atteinte en 30 – 60 min. Les concentrations totales normales de folates dans le sérum ont été rapportées, et elles se situent entre 0.005 – 0.015 µg/ml. En général, les concentrations sériques en folate inférieures à 0.005 µg/ml indiquent une déficience en folates et les concentrations inférieures à 0.002 µg/ml sont accompagnées d'une anémie mégaloblastique.

Distribution

L'acide tétrahydrofolique et ses dérivés sont distribués dans tous les tissus corporels; le foie contient presque la moitié du total de réserves sériques en folates. Le folate est activement concentré en CFS, et les concentrations normales en CFS ont été rapportées, et se situent entre 0.016 et 0.021 µg/ml. Les concentrations normales érythrocytaires en folates varient entre 0.175 – 0.316 µg/ml. L'acide folique se distribue dans le lait.

Elimination

Après absorption, l'acide folique est largement méthylé dans le foie en N5-méthyltétrahydrofolique, forme principale de transport et de stockage dans le corps. Après l'administration de grande quantité, une certaine quantité d'acide folique peut échapper au métabolisme hépatique, et apparaître dans le sang principalement sous forme d'acide folique.

Après administration de 2.5 à 5.0 mg, environ 50% de la dose est excrétée dans les urines. Des petites doses d'acide folique administrées oralement ont été retrouvées dans les selles. Chaque jour, une quantité d'à peu près 0.05 mg du stockage normal en

folate corporel est éliminé à la fois par voie urinaire et fécale ainsi que par clivage oxydatif de la molécule.

Cyanocobalamine

Absorption

Après l'administration orale, la vitamine B12 est irrégulièrement absorbée à partir de la portion distale du petit intestin. La vitamine B12 alimentaire est dotée d'un grand degré de liaison protéinique, et cette liaison doit être rompue par protéolyse et par l'acide gastrique avant l'absorption. Dans l'estomac, la vitamine B12 libre est liée au facteur intrinsèque (FI) sécrété par la muqueuse gastrique. Cette liaison est nécessaire pour l'absorption active de la vitamine B12 au niveau de l'iléon inférieur. En cas de dommage structural ou fonctionnel de l'estomac ou l'iléon, l'absorption de vitamine B12 est réduite.

Après administration orale, le pic plasmatique n'est atteint qu'après 8 à 12 heures du fait que la vitamine B12 est temporellement retenue dans la paroi de l'iléon inférieur. Les concentrations sériques normales de vit B12 se situent entre 200 – 900 pg/ml. En général, les concentrations sériques de vit B12 inférieures à 200 pg/ml indiquent une déficience en vit B12, et les concentrations inférieures à 100 pg/ml causent une anémie mégaloblastique et/ou un dommage neurologique.

Distribution

Dans les cellules des muqueuses intestinales, la vit B12 est libérée du complexe Vit B12-FI et se lie rapidement aux protéines plasmatiques spécifique pour le transport: la transcobalamine. La vit B12 est distribuée dans le foie, la moelle osseuse et autres tissus, y compris le placenta. A la naissance, la concentration sanguine en vitamine B12 chez le nouveau-né est 3 à 5 fois plus élevée que chez la mère. La Vit B12 se retrouve dans le lait maternel à une concentration approchant celle de vitamine B12 dans le sang. Les réserves totales corporelles de vit B12 chez un individu sain varient entre 1 et 11 mg, dont 50-90% se concentrent dans le foie.

Elimination

Chez les sujets sains recevant uniquement la vit B12 d'origine alimentaire, presque une quantité de 3 – 8 µg de vit B12 est journalièrement sécrétée dans le tube gastrointestinal, principalement à travers la bile avec une réabsorption de presque 1 µg. Une quantité inférieure à 0.25 µg passe dans les urines chaque jour.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Sorbate de potassium
- Chlorure de sodium
- Acide citrique
- Saveur d'orange
- Saveur de vanille
- Saveur de menthe
- Sucralose
- Éthanol
- Glycérol
- Ponceau 4R (E124)
- Sorbitol liquide

6.2 Incompatibilités

sans objet

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation : 24 mois

Conditions de conservation : Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Bouteille en verre de couleur ambrée , fermée par un bouchon-à-vis blanc en plastique (polyéthylène).

Boîte contenant une bouteille de 200 ml de sirop et une mesure graduée de dosage en plastique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Sans objet

8. FABRICANT

Sofarimex – Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Av. das Indústrias – Alto do Colaride

Cacém, 2735-213 Portugal

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

03/2020