

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TONIFER sirop

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate d'ammonium ferrique .....200,0 mg

(Correspond à 40 mg de fer)

Acide folique .....0,5 mg

Vitamine B12.....5,0 µg

Pour 5 ml

Excipients : saccharose.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

sirop oral

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

TONIFER sirop est indiquée pour les cas suivants :

- Anémie ferriprive due à une perte de sang chronique, une infestation par ankylostomes, un apport insuffisant de fer, etc.
- Anémie dimorphique due à une carence en fer, en acide folique et/ou en vitamine B12.
- Anémie due à la grossesse et l'allaitement.
- Faiblesse générale, manque d'appétit, conditions délabrées et convalescence
- Post-chirurgie et d'autres mauvaises conditions
- Infections post-chirurgicales

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

Selon les recommandations du médecin.

Recommandation posologique (5 ml de sirop contiennent 40 mg de fer (Fe) :

Traitement curatif :

Adultes et enfants > 30 kg : 100 à 200 mg de Fer par jour, repartis en 2 prises.

Enfants 20-30 kg : 100 à 150 mg de Fer par jour, repartis en 2 prises.

Enfants < 20 kg : Adapter la dose en fonction du poids : 3 à 6 mg de Fer/ kg/ jour, repartis en 2 prises.

Traitement préventif :

Adulte : 60 mg de Fer par jour repartis en 2 prises.

NE PAS DEPASSER LA DOSE PRESCRITE PA LE MEDECIN

Mode d'administration : Voie oral. A prendre en dehors des repas.

## **Mode d'administration**

Voie orale

### **4.3. Contre-indications**

- Contre-indiqué chez les patients connus pour être hypersensibles à l'un de ses composants et chez les patients souffrant d'hypervitaminose.
- Contre-indiqué chez les patients atteints de porphyrie cutanée tardive, d'hémochromatose, d'hémosidérose et d'anémie hémolytique.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Général**

Ne pas dépasser la dose recommandée. Le type d'anémie, la cause ou les causes sous-jacentes doivent être déterminés avant de commencer le traitement avec ce médicament. L'anémie pouvant être le résultat d'une perturbation systémique comme la perte récurrente de sang, la cause ou les causes sous-jacentes doivent être corrigées, si possible.

#### **Sels de fer**

En général, les personnes ayant des antécédents de maladie rénale, maladie intestinale, maladie de l'ulcère gastro-duodéal, d'entérite, de colite, de pancréatite, d'hépatite, qui consomment de l'alcool en quantité excessive, qui envisagent de d'être enceintes, ou qui ont plus de 55 ans et ont dans la famille des antécédents de maladie cardiaque devraient consulter un médecin et un pharmacien avant de prendre du fer.

Les personnes souffrant de troubles sanguins et nécessitant des transfusions sanguines fréquentes sont également à risque de surcharge en fer et ne devraient pas prendre des suppléments de fer sans l'avis d'un professionnel de la santé. L'utilisation à long terme de doses élevées de fer peut causer l'hémosidérose, qui ressemble cliniquement à l'hémochromatose. La surcharge en fer est associée à plusieurs maladies génétiques, y compris l'hémochromatose. L'accumulation de l'excès de fer est étudiée pour déterminer s'il s'agit d'un contributeur potentiel des maladies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

#### **Acide folique**

Une carence en vitamine B12 qui n'est pas soignée et qui progresse depuis plus de 3 mois peut produire à des lésions dégénératives permanentes de la moelle épinière.

L'acide folique à des doses supérieures à 0,1 mg par jour peut masquer une anémie pernicieuse car une rémission hématologique peut se produire alors que les manifestations neurologiques progressent. Cela peut entraîner de graves lésions du système nerveux avant l'établissement d'un diagnostic correct. Les manifestations neurologiques ne seront pas empêchées par l'acide folique, et si elles ne sont pas soignées avec de la vitamine B12, il surviendra des dommages irréversibles. Des doses adéquates de vitamine B12 peut prévenir, arrêter, ou améliorer les changements neurologiques causés par l'anémie pernicieuse.

L'administration de l'acide folique seul est une thérapie inappropriée pour l'anémie pernicieuse et d'autres anémies mégalo-blastique dans lesquelles la vitamine B12 est déficiente. Les doses de cyanocobalamine supérieures à 10 mcg par jour peuvent produire une réponse hématologique chez les patients présentant une carence en folate. Une administration inconsidérée peut occulter un diagnostic correct.

Il faut être prudent avec les patients subissant une angioplastie car une dose de charge intraveineuse d'acide folique, de vitamine B6 et de vitamine B12, suivie par une administration orale quotidienne après une pose de stent coronaire, pourrait augmenter le taux de resténose. En raison de ce risque potentiel, cette combinaison de vitamines ne devrait pas être prescrites pour les patients recevant des stents coronaires.

#### **Vitamine B 12**

Les multivitamines ne sont pas recommandées pour le traitement de graves carences spécifiques en vitamines et en minéraux. Dans de tels cas, la cause sous-jacente doit être déterminée et corrigée si possible. Les multivitamines ne sont pas destinées au traitement de l'anémie pernicieuse, car une implication neurologique peut se développer ou progresser malgré la rémission temporaire de l'anémie chez les patients présentant une carence en vitamine B12 qui reçoivent l'acide folique supplémentaire et qui sont insuffisamment traitées avec de la vitamine B12.

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

##### **Sels de fer**

- L'efficacité du fer est diminuée en cas d'absorption des sels de fer et des produits suivants : hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, calcium, carbonate d'aluminium (basique), le chloramphénicol, dihydroxyaluminium aminoacétate, carbonate dihydroxyaluminium de sodium, magaldrate, carbonate de magnésium, hydroxyde de magnésium, oxyde de magnésium, trisilicate de magnésium, méthacycline, minocycline, oxytétracycline, rolitétracycline et bicarbonate de sodium.
- L'efficacité des molécules est diminuée en cas d'absorption des sels de fer et des molécules suivantes : cefdinir, cinoxacine, ciprofloxacine, énoxacine, gatifloxacine, gémifloxacine, grepafloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, pénicillamine, sparfloxacine, témafloxacine, mésylate de trovafloxacine et lévothyroxine.
- L'efficacité du fer et des molécules est diminuée en cas d'absorption des sels de fer et des produits suivants : zinc (avec diminution de l'absorption gastro-intestinale), l'acide acétohydroxamique, trientine (avec diminution de l'absorption gastro-intestinale).
- L'absorption du fer et la biodisponibilité sont diminuées en cas d'absorption des sels de fer et des produits suivants : ésoméprazole, desferrioxamine, gossypol, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole, soja, protéine de soja, vanadium, cholestyramine, colestipol et pancrélipase.
- L'absorption des molécules est diminuée en cas d'absorption du fer et des molécules suivantes : Ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine, tiludronate, risédronate, l'alendronate, l'étidronate, ibandronate, lévodopa, méthildopa, lévothyroxine, acide mycophénolique, minocycline, doxycycline, tétracycline et demeclocycline.
- L'allopurinol peut augmenter le stockage du fer dans le foie et ne doit pas être utilisé en combinaison avec des suppléments de fer.
- L'acide aminosalicylique peut provoquer un syndrome de malabsorption (perte de poids, déplétion de fer et de vitamine, stéatorrhée).
- L'aspirine et les AINS peuvent causer des lésions des muqueuses et des saignements dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal. La perte chronique de sang associée à l'utilisation à long terme de ces agents peut contribuer à l'anémie ferriprive. Les suppléments de fer pouvant également irriter les voies gastro-intestinales, les patients ne doivent pas les utiliser en même temps que les AINS moins que cela soit recommandé par un médecin.
- Le chloramphénicol peut réduire la réponse à la thérapie de fer dans l'anémie ferriprive.
- Les suppléments de fer et le dimercaprol peuvent se combiner dans le corps pour former un produit chimique nocif.
- Un apport en fer alimentaire adéquat est recommandé lors de la prise des anti-H2 comme la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine. Les suppléments de fer ne sont généralement pas nécessaires, sauf si elles sont utilisées pour une autre indication.

##### **Acide folique**

- L'efficacité des molécules est diminuée en cas d'absorption d'acide folique et des molécules suivantes : fosphénytoïne, phénytoïne et pyriméthamine.
- L'absorption du folate est diminuée en cas d'absorption de folate avec les produits suivants : acide aminosalicylique, antiacides, antibiotiques, aspirine, carbamazépine, cholestyramine, colestipol, cyclosérine, cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine, pancrélipase, sulfasalazine et triamtérène.
- Le niveau de folate sérique est réduit en cas d'absorption des produits suivants : estrogènes conjugués, contraceptifs oraux, méthotrexate, succinate sodique de méthylprednisolone (remarqué chez les personnes atteintes de sclérose en plaques), pentamidine par voie intraveineuse, phénobarbital et primidone et pyriméthamine.
- La consommation excessive d'alcool augment les besoins en acide folique.
- Le chloramphénicol peut antagoniser certains effets de l'acide folique sur le sang (système hématopoïétique). Des données limitées suggèrent que les diurétiques peuvent augmenter l'excrétion de l'acide folique.
- La réduction de la vitamine B12 et, dans une moindre mesure, les niveaux de folate se produisent chez certaines personnes atteintes de diabète et peuvent contribuer à l'hyperhomocystéinémie, ce qui ajoute au risque déjà élevé de maladies cardiovasculaires. Les taux de folate réduits observés chez les diabétiques ont été liés à l'utilisation de la metformine dans certains cas, peut-être en raison de l'absorption de l'acide folique réduit. Il est peu probable qu'une carence de folates symptomatique se produise avec la metformine, mais les personnes atteintes de diabète peuvent avoir besoin de suppléments d'acide folique pour réduire hyperhomocystéinémie.
- Le tabagisme chronique est associé à l'état de folate diminué.
- Les enzymes de folates dépendants ont été inhibés dans des expériences de laboratoire par l'ibuprofène, le naproxène, l'indométacine et le sulindac.
- Une étude a révélé que l'administration d'acide folique aux femmes enceintes pourrait ne pas interférer avec l'effet protecteur de la combinaison de sulfadoxine et de pyriméthamine lorsqu'elle est utilisée pour le traitement préventif intermittent du paludisme.
- Il existe une croyance générale que les suppléments d'acide folique / folinique n'interfèrent pas avec les effets thérapeutiques de triméthoprime. Toutefois, ce point de vue a été contesté et l'échec de la thérapie triméthoprime est survenu rarement quand l'acide folinique a été administré en même temps.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

Les suppléments nutritionnels de vitamines et de minéraux sont généralement considérés comme sûrs pendant la grossesse.

##### **Sels de fer**

###### Grossesse catégorie B

L'utilisation de suppléments de fer pendant la grossesse est considérée comme une recommandation acceptée et sécuritaire qui profite à la fois la mère et l'enfant. En raison des interactions négatives de fer sur l'absorption intestinale d'autres minéraux divalents, les doses de fer supplémentaires devraient être aussi bas que possible tout en remplissant leur but. On ne sait pas si les sels de fer traversent le placenta.

Les malformations du fœtus étaient plus rares chez les femmes qui avaient pris le fer pendant la grossesse par rapport à celles qui ne l'ont pas pris. En outre, le groupe de femmes ayant pris du fer a accouché de nourrissons avec un poids de naissance plus élevé et il y a eu moins de cas de naissances prématurées.

##### **Acide folique**

###### Grossesse catégorie A

Les besoins en acide folique sont nettement augmentés au cours de la grossesse et la carence se traduit par des dommages au fœtus. L'acide folique est recommandé pour les femmes qui envisagent

une grossesse ou qui sont enceintes pour éviter des malformations congénitales causées par une carence en acide folique. L'acide folique traverse le placenta.

Des études chez les femmes enceintes n'ont pas démontré que l'acide folique augmentait le risque d'anomalies fœtales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse, la possibilité de nuire au fœtus semble écartée. Cependant, les études ne pouvant pas exclure la possibilité d'un préjudice, l'acide folique doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité établie.

Il est recommandé à toutes les femmes susceptibles de devenir enceintes de consommer du folate afin de réduire le risque de développement d'une anomalie du tube neural chez le fœtus. Une prise de dose plus élevée d'acide folique que la dose recommandée est classée comme FDA Catégorie de grossesse C.

### **Vitamine B 12**

Aucun problème n'a été identifié chez l'homme lors de prise de doses journalières normales recommandées.

#### **Allaitement Sels de fer**

Les preuves et/ou le consensus d'experts disponibles ne sont pas concluantes ou sont insuffisantes pour déterminer le risque pour le bébé lorsque le médicament est utilisé pendant l'allaitement. Les avantages potentiels du traitement médicamenteux doivent être mis en balance avec les risques potentiels avant que le médicament ne soit prescrit pendant l'allaitement.

#### **Acide folique**

L'acide folique est excrété dans le lait maternel humain. Pendant l'allaitement, les besoins en acide folique sont nettement augmentés ; cependant, les quantités dans le lait maternel sont suffisantes pour répondre aux exigences de nourrissons, bien que la supplémentation peut être nécessaire chez les nourrissons de faible poids à la naissance, qui sont nourris au sein par des mères ayant une carence en acide folique, ou qui souffrent d'infections de diarrhée prolongée. L'utilisation du médicament durant l'allaitement, sous la supervision d'un professionnel de la santé, est probablement sûre. Les effets indésirables chez les nourrissons allaités au sein liés à la consommation quotidienne normale d'acide folique pendant l'allaitement n'ont pas été constatés. Les avantages potentiels du traitement médicamenteux doivent être mis en balance avec les risques potentiels avant que le médicament ne soit prescrit pendant l'allaitement.

### **Vitamine B12**

Les problèmes d'allaitement chez les humains n'ont pas été constatés lors de prises de doses journalières normales recommandées.

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

Sans objet

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Sels de fer**

Les effets indésirables avec le traitement de fer peuvent inclure la constipation, la diarrhée, des nausées, des vomissements, des selles sombres et des douleurs abdominales. Les effets indésirables avec le traitement de fer sont habituellement transitoires. Des troubles gastro-intestinaux, incluant nausées, vomissements, constipation, diarrhée et des selles sombres, ont été constatés. Les effets secondaires gastro-intestinaux sont relativement fréquents et l'augmentation des fibres alimentaires ou la prise de médicaments en vente libre peuvent être recommandés pour équilibrer ces effets secondaires.

##### **Acide folique**

Le folate semble être bien toléré aux doses recommandées. Des cas de stomatite, d'alopécie, de myélosuppression et d'épuisement de zinc ont été rapportés.

Des cas d'érythème, d'urticaire, de rougeur de la peau, d'éruptions cutanées, de démangeaisons, de nausées, de ballonnements, de flatulences, de crampes, de goût amer, et de diarrhée ont été rapportés. La couleur de l'urine peut devenir plus intense.

Des cas d'irritabilité, d'excitabilité, de malaise général, de modification des habitudes de sommeil, de rêve vif, de suractivité, de confusion, de troubles de jugement, d'augmentation de la fréquence des crises, et de comportement psychotique ont été signalés.

Des doses très élevées peuvent provoquer des effets secondaires importants du système nerveux central. L'acide folique en dose supplémentaire pourrait augmenter les crises chez les personnes souffrant de troubles épileptiques, en particulier à des doses très élevées. L'acide folique peut masquer les symptômes d'anémies pernicieuses, aplasique ou normocytaire causés par une carence en vitamine B12 et peut conduire à des dommages neurologiques.

Des cas d'anaphylaxie et de bronchospasme ont été rapportés.

### **Vitamine B 12**

La vitamine B12 est bien tolérée dans le corps. Quelques fois, des réactions peuvent se produire, mais elles disparaissent rapidement après une utilisation continue et régulière.

## **4.9. Surdosage**

### **Sels de fer**

L'évolution clinique de surdose de fer aiguë peut être variable. Les premiers symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, la diarrhée, des selles poisseuses, la méléna, l'hématémèse, l'hypotension, la tachycardie, l'acidose métabolique, l'hyperglycémie, la déshydratation, la somnolence, la pâleur, la cyanose, la lassitude, des convulsions, le choc et le coma.

Les symptômes d'accumulation de surdose ou de fer aiguë peuvent comprendre l'arthrite, des signes d'insuffisance gonadique (aménorrhée, ménopause précoce, la perte de la libido, impuissance), et l'essoufflement / dyspnée. Des doses élevées peuvent provoquer des vomissements et la diarrhée, suivie d'une toxicité cardiovasculaire ou métabolique et la mort. On ignore si les niveaux élevés sont associés à un cancer, une maladie coronarienne ou d'infarctus du myocarde (IM ou une crise cardiaque).

### **Acide folique**

Sauf pendant la grossesse et l'allaitement, l'acide folique ne doit pas être administré à des doses thérapeutiques supérieures à 0,4 mg par jour jusqu'à ce que l'anémie pernicieuse a été écartée. Les patients souffrant d'anémie pernicieuse recevant plus de 0,4 mg d'acide folique par jour qui sont insuffisamment traités avec de la vitamine B12 peuvent montrer un retour des paramètres hématologiques à la normale, mais les manifestations neurologiques dues à une carence en vitamine B12 vont progresser. Les doses d'acide folique dépassant la RDA ne doivent pas être inclus dans les préparations de multivitamines; si des quantités thérapeutiques sont nécessaires, l'acide folique doit être donnée séparément.

### **Vitamine B 12**

Aucune information spécifique à une surdose de vitamine B12 n'est disponible.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

#### **Sels de fer**

Les sels de fer sont des composés utilisés principalement pour la prophylaxie et le traitement de l'anémie ferriprive. Le corps stocke le fer dans des composés appelés ferritine et hémosidérine car c'est un élément essentiel dans la formation de l'hémoglobine. Des quantités suffisantes de fer sont nécessaires pour une érythropoïèse efficace. Le fer sert également de cofacteur de plusieurs



enzymes essentielles, y compris les cytochromes, qui sont tous impliqués dans le transport des électrons. L'absorption du fer est variable selon les réserves de fer du corps existants, la forme et la quantité dans les aliments, et la combinaison des aliments dans le régime alimentaire. La forme du fer ferreux inorganique est plus facilement absorbée.

### **Acide folique**

L'acide folique est nécessaire pour la synthèse des nucléoprotéines, des nucléotides puriques et le métabolisme de certains acides aminés ; la croissance normale et la reproduction cellulaire ; la synthèse nucléoprotéine et le maintien de l'érythropoïèse normale.

Il est converti dans le foie et dans le plasma sous sa forme métaboliquement active : l'acide tétrahydrofolique, par la dihydrofolate réductase, qui agit alors comme un accepteur d'unités à un carbone. Ceux-ci sont fixés à plusieurs positions différentes pour former six congénères majeurs, dont chacun joue un rôle spécifique dans le métabolisme intracellulaire. Les coenzymes formés à partir de l'acide folique jouent un rôle déterminant dans les métabolismes intracellulaires suivants : conversion de l'homocystéine en méthionine, conversion de la serine en glycine, synthèse de thymidylate, métabolisme de l'histidine, synthèse des purines et utilisation ou production de formiate.

Le méthyltétrahydrofolate est un donneur de méthyle dans la conversion de l'homocystéine en méthionine. Cette réaction nécessite de la vitamine B12 en tant que cofacteur. Les personnes ayant une alanine substituée à la valine dans le gène pour le méthyltétrahydrofolate réductase ont une homocystéine élevée et un risque élevé de maladie coronarienne.

Le tétrahydrofolate aide la conversion de la serine en glycine, en acceptant un groupe méthylène de la sérine. Le phosphate de pyridoxal est nécessaire comme cofacteur. Le produit résultant, l'acide 5,10-méthyltétrahydrofolique, est un co-enzyme essentielle dans la synthèse du thymidylate. Dans cette réaction, un groupe méthyle est donné à l'acide désoxyuridylique pour former de l'acide thymidylique. C'est une étape qui limite la vitesse de la synthèse de l'ADN. Les modifications mégaloblastique produites par une carence en acide folique sont secondaires à l'échec de la synthèse de thymidylate.

Le tétrahydrofolate joue également le rôle d'accepteur du groupe formimino de l'histidine pour former le formimino tétrahydrofolique et l'acide glutamique. Deux étapes dans la synthèse de nucléotides purine nécessitent des dérivés de l'acide folique. Ces dérivés, 5,10-méthényltétrahydrofolate et 10-formyltétrahydrofolate, donne des atomes de carbone à l'anneau de purine croissant. L'utilisation ou la production de formate est assisté par tétrahydrofolate et 10-formyltétrahydrofolate.

### **Vitamine B<sub>12</sub> (Cyanocobalamine)**

La vitamine B12 est présente dans le corps principalement sous forme de méthylcobalamine, d'adenosylcobalamine et d'hydroxocobalamine. Ils agissent comme co-enzymes dans la transméthylation de l'homocystéine en méthionine ; dans l'isomérisation du co-enzyme méthylmalonyl en succinyl co-enzyme et avec l'acide folique dans plusieurs voies métaboliques, respectivement. La carence en vitamine B12 interfère avec l'hématopoïèse et produit une anémie mégaloblastique.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Fer**

#### Absorption

En cas de l'anémie ferriprive, la réponse initiale du fer administré par voie orale est de 1 semaine. L'hémoglobine peut augmenter de 1,5 à 2,2 g/dl/semaine pour les 2 premières semaines, puis de 0,7 à 1,6 g/dl/semaine jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine normale ne soit atteint. Le nombre de réticulocytes augmente en 3 à 4 jours et atteint son pic au bout de 7 à 10 jours.

Administré oralement, les sujets avec des réserves de fer normales absorbent 10 - 35%; les patients déficients en fer absorbent 80-95%. Le pourcentage d'absorption est affectée par la forme du sel, la quantité administrée, le schéma posologique et la taille des réserves de fer. Le fer administré par voie orale est mal absorbé par les patients en dialyse péritonéale continue. La vitamine C favorise l'absorption du fer non héminique. Le fer ferreux est plus biodisponible que le fer ferrique.

L'absorption d'une dose pharmacologique de fer a été évaluée par détermination de l'absorption de la muqueuse, le transfert de la muqueuse et la rétention de 33 mg de Fe (II) sous forme de sulfate ferreux et d'ascorbate ferreux chez 11 sujets avec des réserves en fer normales et 9 sujets présentant une déficience en fer. Aucune différence d'absorption n'a pu être observé entre les deux composés

du fer chez des sujets normaux. Par contre, l'absorption de l'ascorbate ferreux a été en moyenne 52% plus élevée que le sulfate ferreux chez des sujets présentant une carence en fer. La différence était due à une absorption plus élevée de la muqueuse, probablement parce que l'oxydation de Fe (II) dans le milieu alcalin de l'intestin, ce qui conduit à la formation de Fe (III) non absorbable, a été empêchée.

A titre de comparaison, toutes les études concernent actuellement 40% d'absorption de la dose de référence de l'ascorbate ferreux, car elle correspond à celle qui est obtenue à la limite chez les populations déficientes en fer limite.

### Effets de l'alimentation

Les principaux amplificateurs alimentaires de l'absorption du fer non hémérique sont le tissu musculaire (protéines contenant de la cystéine) et de l'acide ascorbique. Les principaux inhibiteurs alimentaires de l'absorption du fer non hémérique sont l'acide phytique, les polyphénols, le calcium et certaines protéines.

### Élimination

La demi-vie d'élimination du composé mère est de 6 heures. L'excrétion se produit sous forme de traces dans les reins et les fèces.

## **Acide folique**

La concentration de médicament thérapeutique de l'acide folique chez un adulte en bonne santé varie de 4 à 20 ng/mL. Il apparaît dans le plasma environ 15 à 30 minutes après la prise d'une dose orale; le pic de concentration est généralement atteint dans les 60 à 90 minutes.

### Absorption

La biodisponibilité de l'acide folique est comprise entre 76% et 93%. L'acide folique est absorbé par un procédé de transport à médiation principalement dans la partie proximale de l'intestin grêle. Il y a peu d'absorption dans le jéjunum distal et pratiquement aucune dans l'iléon distal. Son absorption est rapportée pour être altérée chez les patients atteints de la maladie cœliaque dans le jéjunum proximal, mais l'absorption peut être comparé à celui des individus sains du jéjunum distal. La grossesse ne semble pas nuire à l'absorption de l'acide folique.

### Distribution

Les dérivés de folate sont liés par des protéines plasmatiques. La plus grande affinité pour la liaison des protéines plasmatiques se produit avec les analogues non méthylés. D'autres sites de distribution comprennent le foie (50%) et des tissus. Une fois absorbé, l'acide folique et ses dérivés sont rapidement distribués dans tous les tissus du corps. Le sérum normal, le fluide cérébro-spinal et le niveau érythrocytaire de folate indiquent respectivement les mesures suivantes : 5-15 ng/mL ; 16 - 21 ng/mL et 0,175 à 0,316 mcg/mL. En général, les taux sériques de folate inférieures à 5 ng/ml indiquent une carence en folates, et des niveaux inférieurs à 2 ng/mL entraîne généralement une anémie mégalo-blastique.

### Métabolisme

L'acide folique est transformé par métabolisme dans le foie en acide 7,8-dihydrofolique et, éventuellement, en acide 5,6,7,8-tétrahydrofolique, à l'aide d'un nucléotide réduit de diphosphopyridine (DPNH) et de réductases d'acide folique. Cette conversion se produit principalement dans le foie ; au cours de l'absorption à travers la muqueuse intestinale, la conversion ne se produit pas à un degré significatif. Les dérivés de l'acide tétrahydrofolique sont distribués à tous les tissus du corps, mais sont stockés principalement dans le foie.

### Excrétion

Les reins excrètent 30% de l'acide folique. Après une dose orale unique de 100 microgrammes d'acide folique pour un nombre limité d'adultes normaux, seul une quantité minime du médicament apparaît dans l'urine. L'autre voie d'excrétion est la bile. Après administration orale, l'acide folique se trouve dans des concentrations allant de 15 à 400 ng/mL dans la bile, avec des niveaux de pic qui se



produisent environ 120 minutes après absorption. De petites quantités d'acide folique administrés par voie orale ont été récupérées dans les fèces. L'acide folique est également excrété dans le lait des mères allaitantes.

### **Vitamine B<sub>12</sub> (Cyanocobalamine)**

La cyanocobalamine est absorbée par le tractus gastro-intestinal et est fortement liée à des protéines plasmatiques spécifiques. Une étude avec la vitamine B12 étiquetée a montré qu'il a été rapidement repris par la muqueuse intestinale et y a été maintenue pendant 2-3 heures. Les concentrations maximales dans le sang et les tissus ne se produisent pas avant les 8-12 heures suivant l'absorption et les concentrations maximales se retrouvent dans le foie dans les 24 heures. Les cobalamines sont stockées dans le foie, excrétées dans la bile et subissent le recyclage entérohépatique. Une partie de la dose est excrétée dans l'urine, la plupart dans les 8 premières heures.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Sorbitol 70 %, Saccharose, Glycérine, Sodium Méthyle Parabène, Sodium Propyl Parabène, Sodium benzoate, Acide citrique, sodium Hydroxyde, arôme de chocolat, arôme de cassis, colorant Carmoisine Supra.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3. Durée de conservation**

24 mois

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Entreposer dans un endroit frais et sec et en-dessous de 30 °C

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en PET de 200 ml avec mesurette

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Sans objet

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

### **TITULAIRE ET EXPLOITANT :**

FRILAB SA  
17, rue des Pierres du Niton  
1207 Genève SUISSE

### **Fabricant :**

Athena Drug Delivery Solutions Pvt Ltd  
Manufactured by-Sanpras Healthcare Pvt. Ltd.  
At: Plot No.- 81, Stice,  
Musar Gaon, Sinnar-422 112

## **8. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **9. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

Sans objet