

	Dossier Qualité Version : M1_REN-BEN-FERtb_AAN_1023	FERCEFOL® Comprimés enrobés Acide ascorbique 200 mg, Fumarate ferreux équivalent à 100 mg de fer élémentaire, Acide folique 4 mg Module 1 - Page 136 sur 188
---	--	---

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit

I. Résumé des caractéristiques du produit en français

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FERCEFOL® comprimés enrobés
FERCEFOL® sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés enrobés

- . Fumarate ferreux: 308 mg (équivalent à 100 mg de fer élément).
- . Acide folique : 4 mg
- . Vitamine C (acide ascorbique) : 200 mg

Sirop

Pour 5 ml de sirop

- . Polymaltose de fer hydroxyde : 172,40 mg (équivalent à 50 mg de fer élément).
- . Acide folique : 2 mg
- . Vitamine C (acide ascorbique) : 100 mg

Excipient(s) à effet notoire :

- Comprimé : saccharose ,chocolat supra (E110, E133, E124)
- Sirop : Glucose liquide, sorbitol, benzoate de sodium (E211), parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyl sodique (E217), Ponceau-4R supra (E124)

Excipient(s): Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés
Sirop

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement curatif des anémies ferriprives par déficit en fer (4 à 6 mois au minimum de traitement, en association au traitement étiologique).
- Traitement préventif des déficits en fer chez les sujets exposés : femmes enceintes, régimes alimentaires déséquilibrés (sujets âgés, végétariens, végétaliens, anorexie mentale), saignements chroniques non curables.
- Anémie mégaloblastique par carence en acide folique.
- Troubles chroniques de l'absorption intestinale (malabsorptions, maladie cœliaque, grandes résections digestives).

	Dossier Qualité Version : M1_REN-BEN-FERTb_AAN_1023	FERCEFOL [®] Comprimés enrobés Acide ascorbique 200 mg, Fumarate ferreux équivalent à 100 mg de fer élémentaire, Acide folique 4 mg Module 1 - Page 137 sur 188
---	--	---

- Carences d'apport en folate : malnutrition, alcoolisme chronique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Comprimés

A prendre de préférence avant le repas, en fonction de la tolérance digestive, avec un verre d'eau.

Posologie :

- Anémie par déficit en fer :

Adulte : 1 comprimé par prise, 1 à 2 prises par jour. Pendant 4 à 6 mois au minimum en association au traitement étiologique. Soit 100 à 200 mg d'équivalent en fer élément et 4 à 8 mg d'acide folique par jour.

- Dose d'entretien :

Adulte: 1 comprimé par jour.

Enfant et nourrisson : la forme sirop est plus adaptée à l'enfant.

Sirop

Adulte : 1 à 2 mesures de 5 ml par prise, 1 à 2 prises par jour. Pendant 4 à 6 mois au minimum en association au traitement étiologique. Soit 50 à 200 mg d'équivalent en fer élément et 2 à 8 mg d'acide folique par jour.

Enfant et nourrisson : la prise est déterminée en fonction du dosage en fer élément : soit 6 à 10 mg /kg/jour, 1 à 2 prises. Pendant 4 à 6 mois au minimum, en association au traitement étiologique.

- Dose d'entretien :

Adulte : 1 à 2 mesures de 5 ml par jour.

Mode d'administration : ce médicament est à prendre par voie orale.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients conformément à la composition. Surcharge en fer (troubles du stockage du fer, hémochromatose, hémolyses chroniques, hémosidérose, transfusions sanguines fréquentes), troubles de l'utilisation du fer (anémie sid roachrestique, anémie par saturnisme, thalassémie, porphyrie cutanée tardive), toutes les anémies non ferriprives (par ex. anémie mégaloblastique due à une carence en vitamine B12). Intolérance manifeste, par ex. lors de modifications inflammatoires graves du tractus gastro-intestinal et d'ulcère peptique, maladies hépatiques et rénales graves.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est recommandée lors de l'administration par voie orale de préparations à base de fer chez les patientes atteintes de maladies gastro-intestinales inflammatoires (par ex. gastrite, ulcère gastrique ou duodénal, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-FERTb_AAN_1023

FERCEFOL[®]
Comprimés enrobés
Acide ascorbique 200 mg, Fumarate
ferreux équivalent à 100 mg de fer
 l mentaire, Acide folique 4 mg
Module 1 - Page 138 sur 188

En cas de retard de la vidange gastrique, de sténose du pylore et de présence confirmée de diverticules dans le tractus gastro-intestinal, préférer les préparations à base de fer sous forme liquide plutôt que sous forme solide.

Le Fercefol comprimé contient du saccharose les patients présentant une intolérance au fructose , un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladie héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Le Fercefol comprimé contient chocolat supra (E110, E133, E124), il peut provoquer des réactions cutanées.

Le Fercefol sirop contient du sorbitol (E420), l'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage orale administrés de façon concomitante

,Le Fercefol sirop contient dusirop de glucose ; les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare)ne devraient pas prendre ce médicament.

Le Fercefol sirop contient du benzoate de sodium (E211),peut provoquer l'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

Le Fercefol sirop contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), du parahydroxybenzoate de propyl sodique (E217), et du Ponceau-4R supra (E124) :peut provoquer des réactions allergiques ( ventuellement retardées).

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

En cas de prise simultanée, l'absorption du fer et des tétracyclines se réduit mutuellement. Les médicaments suivants voient leur biodisponibilité réduite du fait de la prise simultanée de préparations à base de fer: les inhibiteurs de la gyrase, les biphosphonates, les hormones thyroïdiennes, l'entacapon, la lévodopa, la m thylidopa, la pénicillamine, l'eltrombopag, les composés d'or. La prise simultanée de colestyramine, de sels d'aluminium, de calcium ou de magnésium risque de réduire la résorption du fer. On observera un intervalle de temps entre la prise de préparations à base de fer et celle d'autres médicaments, soit 30 minutes à 6 heures en fonction du principe actif sur la base de l'information professionnelle sur les médicaments en question.

L'administration orale simultanée de préparations à base de fer et de salicylés, de phénylbutazone ou d'oxyphenbutazone peut induire une potentialisation réciproque des effets du fait de l'irritation de la muqueuse gastro-intestinale.

L'administration simultanée de chloramphénicol peut retarder la réponse à une sid roth rapie. Les préparations à base de fer diminuent la résorption des phosphates alimentaires. La prise simultanée d'aliments ou de produits d'agrément riches en phytates (certains légumes, céréales), en phosphates (les oeufs p.ex.) et en tannins (en particulier le thé noir ou le café) diminue la résorption du fer, alors que le poisson et les aliments riches en acide ascorbique et en acide de fruits la favorisent.

L'abus chronique d'alcool peut entraîner une surcharge en fer due à l'augmentation de la résorption du fer.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-FERTb_AAN_1023

FERCEFOL[®]
Comprimés enrobés
Acide ascorbique 200 mg, Fumarate
ferreux équivalent à 100 mg de fer
 l mentaire, Acide folique 4 mg
Module 1 - Page 139 sur 188

L'acide folique peut diminuer l'effet des inhibiteurs de l'acide folique pris simultanément tels que l'aminopt rine, le t troxoprime, le méthotrexate, la pyriméthamine, le proguanil, le triamter ne, le triméthoprime. Des doses élevées d'acide folique peuvent notamment diminuer l'action des antiépileptiques/anticonvulsivants tels que la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone et les barbituriques. Les besoins en acide folique augmentent avec l'administration conjointe d'analgésiques au long cours, d'anticonvulsivants en général, de carbamazépine, d'hydantoïne, d'estrogènes (contraceptifs) et d'acide para-aminosalicylique. Les antiacides contenant des sels d'aluminium ou de magnésium diminuent l'absorption de l'acide folique, de même que la cholestyramine et le zinc par voie orale. L'éthanol fait obstacle à l'absorption de l'acide folique et interrompt de surcroît le cycle entéro-hépatique. Les sulfamides réduisent la synthèse bactérienne de l'acide folique, ce qui risque d'entraîner un déficit en acide folique.

4.6. Grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée n'a été menée ni chez l'animal ni chez la femme enceinte avec Ferc fol et on ignore si de faibles quantités de fer, qui passent dans le lait maternel lorsque le produit est administré à la mère, peuvent provoquer des effets indésirables chez le nourrisson allait  au sein.

De manière générale, un besoin accru en fer existe durant la grossesse et l'allaitement, et une lésion du fœtus ou du nouveau-n  semble peu probable, vu que l'utilisation du produit sert à rétablir une situation physiologique pendant ces périodes.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables.

Système immunitaire

Rare: réactions d'hypersensibilité.

Troubles gastro-intestinaux

Occasionnel: sensation de réplétion, pression au niveau de l'abdomen supérieur, envie de vomir, constipation ou diarrhée.

Comme toutes les préparations à base de fer, Ferc fol peut assombrir la coloration des selles. Ceci est d  au fer non résorbé et n'a aucune répercussion.

Peau

Rare: réactions allergiques avec éruptions cutanées et prurit.

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.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-FERtb_AAN_1023

FERCEFOL®
Comprimés enrobés
Acide ascorbique 200 mg, Fumarate
ferreux équivalent à 100 mg de fer
élémentaire, Acide folique 4 mg
Module 1 - Page 140 sur 188

4.9. Surdosage

En cas de surdosage aigu, la lésion de la muqueuse gastro-intestinale permet l'absorption de quantités importantes de fer non lié qui exercent des effets systémiques toxiques. En pratique, les empoisonnements par voie orale sont rares et se produisent principalement chez le petit enfant par prise accidentelle de doses élevées. La dose orale létale du fer élémentaire se situe à environ 200–250 mg/kg de poids corporel. Toutefois, des issues fatales ont déjà été observées avec des doses nettement inférieures. Des symptômes peuvent apparaître dès 30-60 mg/kg. Chez le petit enfant, une dose totale de 500 mg provoque déjà une intoxication engageant le pronostic vital.

Une intoxication orale par le fer se déroule fréquemment en quatre phases.

- 1) 1 à 6 heures après l'ingestion : maux de ventre, nausées, vomissements, selles goudronneuses, hypotension, déshydratation, choc, acidose, éventuellement décès.
- 2) Une amélioration en apparence est visible après 4 à 6 heures, et peut persister jusqu'à 24 heures.
- 3) Des symptômes réapparaissent après 12 à 24 heures avec une issue éventuellement fatale.
- 4) Convalescence. Les séquelles tardives d'une intoxication aiguë par le fer peuvent apparaître 2 à 6 semaines après le surdosage sous forme d'occlusion intestinale, de sténose du pylore et de cicatrices importantes au niveau de la muqueuse gastrique.

Le traitement d'une intoxication légère à moyenne consiste à donner du lait ou des protéines de poule, afin de lier les ions ferreux.

Éventuellement, provoquer des vomissements (risque de perforation de l'estomac en présence d'une paroi gastrique déjà endommagée) et procéder à un lavage gastrique.

En cas d'intoxication grave, en particulier lorsque le fer sérique dépasse la capacité de fixation du fer (environ 3,5 mg/l = environ 63 µM), il convient d'administrer par voie orale et parentérale l'agent chélateur du fer, la déféroxamine comme antidote spécifique.

Lorsqu'une préparation à base de fer ingérée à dose potentiellement létale ne peut être éliminée du tractus gastro-intestinal par les mesures susmentionnées, une exsanguino-transfusion et une intervention chirurgicale doivent être envisagées.

Le traitement consiste par ailleurs à traiter le choc et à appliquer des mesures symptomatiques. Lors de surcharge chronique du corps en fer, une hémochromatose et une hémosidérose peuvent se manifester. Elle se produit principalement lorsque le diagnostic d'anémie ferriprive a été posé à tort pour une anémie réfractaire au traitement.

Aucun cas d'intoxication aiguë ni chronique par l'acide folique n'a été rapporté à ce jour.

L'acide folique et la vitamine C sont des substances relativement non toxiques.

Aucun cas d'intoxication aiguë ni chronique par l'acide folique n'a été rapporté à ce jour.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Fer en autres associations – associations variées, Code ATC : B03AE10



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-FERTb_AAN_1023

FERCEFOL[®]
Comprimés enrobés
Acide ascorbique 200 mg, Fumarate
ferreux équivalent à 100 mg de fer
 l mentaire, Acide folique 4 mg
Module 1 - Page 141 sur 188

L'organisme utilise le fer pour l'incorporer dans l'hémoglobine, la myoglobine et les enzymes contenant du fer. Une carence en fer peut se produire lors de besoins accrus (par ex. grossesse, croissance), de pertes accrues (par ex. saignements) ou d'apport réduit (par ex. contenu insuffisant de la nourriture en fer). Une anémie ferriprive se manifeste principalement suite à un déficit en fer.

Le fumarate de fer ne se dissout que progressivement dans l'estomac et en partie également dans le duodénum. Ceci permet une libération continue de fer bivalent et une bonne tolérance de la préparation. Ferc fol contient en plus de la vitamine C, qui favorise la résorption transcellulaire du fer à travers la muqueuse intestinale et évite une oxydation des ions ferreux en ions ferriques.

L'acide folique sert à couvrir le besoin accru en acide folique pendant la grossesse et l'allaitement.

Comme toutes les préparations à base de fer et d'acide folique, Ferc fol n'exerce aucun effet sur l' rythropo se ni sur une anémie qui ne serait pas due à une carence en fer ou en acide folique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le fer est principalement absorbé dans le duodénum et le jéjunum supérieur, et presque uniquement sous forme bivalente.

L'absorption du fer est fonction des besoins de l'organisme. Le taux de fer résorbé atteint 10–20% de la quantité ingérée lors d'une carence en fer, et 3–10% s'il n'y a pas de carence. La prise simultanée de nourriture peut diminuer la résorption du fer de 40–66%.

L'absorption maximale du fer est limitée par la capacité du système de transport du fer. Chez les patients gériatriques, la capacité d'absorption du fer peut être réduite.

L'acide folique est presque entièrement résorbé. L'absorption se fait essentiellement au niveau de l'intestin grêle proximal.

Distribution

Le fer résorbé est lié à une protéine de transport, la transferrine, et transport  par le sang jusqu'aux sites d'utilisation sous forme de complexe transferrine-fer. Le fer dont l'organisme n'a pas besoin est stocké sous forme de ferritine (en cas de surcharge également sous forme d'hémosidérine) principalement dans les cellules de la muqueuse de l'intestin grêle, mais également dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Environ 0,5–1,0 mg de fer passent chaque jour dans le lait maternel. Le fer franchit la barrière placentaire.

Elimination

Le fer libéré par dégradation de l'hémoglobine n'est excrété qu'en petite partie, la majeure partie étant réutilisée. De petites quantités de fer sont éliminées notamment par les cellules épithéliales desquamées du tube digestif et de la peau, ainsi que dans les fèces, la sueur, le lait maternel, le sang menstruel et l'urine.

	Dossier Qualité Version : M1_REN-BEN-FERTb_AAN_1023	FERCEFOL [®] Comprimés enrobés Acide ascorbique 200 mg, Fumarate ferreux équivalent à 100 mg de fer élémentaire, Acide folique 4 mg Module 1 - Page 142 sur 188
---	--	---

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration de doses extrêmes d'acide folique au rat provoque des précipités rénaux et une perturbation du flux urinaire.

Chez l'animal en gestation, la carence en acide folique ou le traitement par un antagoniste de l'acide folique ont un effet embryotoxique et tératogène. L'effet de l'acide folique en soi n'a pas fait l'objet d'études toxicologiques de reproduction. L'expérimentation *in vitro* menée avec des embryons de rat n'a pas montré d'altération du développement embryonnaire normal sous doses très hautes d'acide folique.

Dans les tests effectués, l'acide folique n'a montré aucun effet mutagène et aucun effet cancérogène ne lui est connu. Une augmentation de l'incidence de néoplasie rénale induite par un carcinogène a été observée chez le rat après l'administration de doses excessives d'acide folique par voie sous-cutanée.

En expérimentation animale, les sels de fer hautement dosés provoquent une ulcération gastro-intestinale et des lésions hépatiques.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic.

Le taux sérique de bilirubine peut être faussement élevé, le taux de calcium peut être faussement bas.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés enrobés : amidon de maïs, saccharose, talc purifié, stéarate de magnésium, cire d'abeille, chocolat supra, gélatine, gommes laques.

Sirop : Glucose liquide, sorbitol, gomme xanthane, benzoate de sodium (E211), parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyl sodique (E217),  d tate de sodium, saccharine sodique, essence de framboise, Ponceau-4R supra (E124), hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Chaque mesure de 5 ml contient 1 g de glucose

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité, en dessous de 30 C. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

	Dossier Qualité Version : M1_REN-BEN-FERtb_AAN_1023	FERCEFOL® Comprimés enrobés Acide ascorbique 200 mg, Fumarate ferreux équivalent à 100 mg de fer élémentaire, Acide folique 4 mg Module 1 - Page 143 sur 188
---	--	---

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fercefol® comprimés enrobés boîte de 30 comprimés enrobés sous strip alu de 10 comprimés.
Fercefol® sirop : flacon de 150 ml.mL

6.6. Mode d'emploi - Instructions concernant la manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. DISPENSATION (MODE DE DELIVRANCE)

☒ Vente sans ordonnance ☐ Vente sur ordonnance

8. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AMM

Exphar sa
Zoning Industriel Sud - Zone 2
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines
Belgique

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

M/s. Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan)
Inde

10. DATE DE MISE A JOUR

Janvier 2023.

	Dossier Qualité Version : M1_REN-BEN-FERtb_AAN_1023	FERCEFOL® Comprimés enrobés Acide ascorbique 200 mg, Fumarate ferreux équivalent à 100 mg de fer élémentaire, Acide folique 4 mg Module 1 - Page 144 sur 188
---	--	---

II. Résumé des caractéristiques du produit en anglais

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FERCEFOL® coated tablets

FERCEFOL® syrup

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Coated tablets:

- Ferrous fumarate: 308 mg (equivalent to 100 mg of elemental iron)
- Folic acid: 4 mg
- Vitamin C (ascorbic acid): 200 mg

Syrup:

For 5 ml

- Iron (III) hydroxide polymaltose: 172.4 mg (equivalent to 50 mg of elemental iron)
- Folic acid: 2 mg
- Vitamin C (ascorbic acid): 100 mg

Excipient(s) with known effect

- Tablets : sucrose, chocolate supra (E110, E133, E124)
- Syrup : Liquid glucose, sorbitol, sodium benzoate (E211), sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium propyl parahydroxybenzoate (E217), Ponceau-4R supra (E124)

Excipient(s): For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Coated tablets

Syrup

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

- Curative treatment of iron-deficiency anaemia (4 to 6 months' treatment minimum, combined with an etiological treatment).
- Preventive treatment of iron deficiency in exposed patients: pregnant women, unbalanced diet, (elderly patients, vegetarians, vegans, mental anorexia), untreatable chronic bleedings.
- Megaloblastic anaemia due to folic acid deficiency.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-FERtb_AAN_1023

FERCEFOL®
Comprimés enrobés
Acide ascorbique 200 mg, Fumarate
ferreux équivalent à 100 mg de fer
élémentaire, Acide folique 4 mg
Module 1 - Page 145 sur 188

- Chronic intestinal absorption disorders (malabsorption, celiac disease, upper digestive stock).
- Folates intake deficiency: malnutrition, chronic alcoholism.

4.2. Posology and method of administration

Tablets

To be taken preferably before eating, in terms of digestive tolerance, with a glass of water.

Posology:

- Iron-deficiency anaemia:

Adult: 1 tablet per intake, 1 to 2 intakes per day. During 4 to 6 months, combined with an etiological treatment. Either 100 or 200 mg of elemental iron equivalent and 4 to 8 mg of folic acid per day

- Maintenance dose:

Adult: 1 tablet per day.

Children and infants: the syrup formulation is more adapted for children.

Syrup

Adult: 1 to 2 measures of 5 ml per intake, 1 to 2 intakes per day. During 4 to 6 months minimum combined to an etiological treatment. Either 50 to 200 mg of elemental iron equivalent and 2 to 8 mg of folic acid per day.

Children and infants: the dosage is chosen in terms of the required dose of elemental iron: either 6 to 10 mg/kg/day, 1 to 2 intakes. During 4 to 6 months' au minimum, combined with an etiological treatment.

- Maintenance dose:

Adult: 1 to 2 measures of 5 ml per day.

Method of administration: this medicine is to be taken by oral route.

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

Iron overload (iron storage disorders, haemochromatosis, chronic haemolysis, hemosiderosis, frequent blood transfusion), iron use disorders (sideroblastic anaemia, lead poisoning anaemia, thalassemia, porphyria cutanea tarda), all non-iron-deficiency anaemia (for example megaloblastic anaemia caused by a deficiency in vitamin B12). Demonstrated intolerance, for instance, during serious inflammatory modifications of the gastro-intestinal tract and peptic ulcer, serious liver and kidney diseases.

4.4. Special warnings and precautions for use

Caution is advised during oral administration of iron-based preparations in patients with inflammatory gastro-intestinal diseases (for example gastritis, gastric or duodenal ulcers, Crohn's disease or haemorrhagic rectocolitis).



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-FERtb_AAN_1023

FERCEFOL®
Comprimés enrobés
Acide ascorbique 200 mg, Fumarate
ferreux équivalent à 100 mg de fer
élémentaire, Acide folique 4 mg
Module 1 - Page 146 sur 188

In case of delayed gastric emptying, pylorus stenosis and of confirmed presence of diverticula in the gastro-intestinal tract, liquid iron preparations should be preferred over solid dosage forms.

Fercefol® tablets contain sucrose: if your doctor has told you that you have an intolerance to certain sugars, contact your doctor before taking this medicine. FERCEFOL tablets contains chocolate supra (E110, E133, E124), which may cause skin reactions.

FERCEFOL syrup contains 500 mg of sorbitol (E420) per 5 ml of syrup; sorbitol content in oral medicinal products can interfere with bioavailability of other concomitant drugs taken orally.

FERCEFOL syrup contains glucose syrup, patients with glucose-galactose malabsorption (rare hereditary problems) should not take this medicine.

FERCEFOL syrup contains sodium benzoate (E211) which can cause an increase in bilirubinaemia following its displacement from albumin may increase neonatal jaundice which may develop into kernicterus (nonconjugated bilirubin deposits in the brain tissue).

FERCEFOL syrup contains sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium propyl parahydroxybenzoate (E217) and ponceau red 4R (E124) which may cause allergic reactions (possibly delayed)

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

When taken simultaneously; iron and tetracyclines absorption mutually decrease their respective absorption. Antacids, cholestyramine and food decrease the resorption of iron-based products. Iron-based preparations decrease the resorption of penicillamine, gold salts, clodronic acid, etidronic acid and phosphate contained in food.

The simultaneous administration of iron-based preparation with salicylates, phenylbutazone or oxyphenbutazone may induce a reciprocal potentiation of the irritation effects of the gastro-intestinal mucosae.

The simultaneous administration of chloramphenicol may delay the response to siderotherapy. The simultaneous intake of food items rich in phytates (certain vegetables, cereals), in phosphates (for example eggs), and in tannins (especially tea or coffee) decrease iron resorption, when fish and food items rich in ascorbic acid and in acids contained in fruits increase it.

Folic acid may decrease the effects of folic acid inhibitors taken simultaneously, as aminopterin, tetroxoprine, methotrexate, pyrimethamine, proguanil, triamterene and trimethoprim. Particularly elevated doses of folic acid may decrease the action of antiepileptics/anticonvulsants as for instance carbamazepine, phenytoin, primidone and barbiturates. The needs in folic acid increase during simultaneous administration of long-term courses of analgesics, anticonvulsants in general, carbamazepine, hydantoin, oestrogens (contraceptives) and para-aminosalicylic acid.

Antacids containing aluminium or magnesium salts decrease the absorption of folic acid, as cholestyramine and orally administered zinc. Ethanol blocks the absorption of folic acid and stops the enterohepatic cycle. Sulfamides decrease the bacterial synthesis of folic acid; that can result in a folic acid deficiency.

	Dossier Qualité Version : M1_REN-BEN-FERTb_AAN_1023	FERCEFOL® Comprimés enrobés Acide ascorbique 200 mg, Fumarate ferreux équivalent à 100 mg de fer élémentaire, Acide folique 4 mg Module 1 - Page 147 sur 188
---	--	---

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

No controlled study has been carried out in animal or in pregnant woman with FERCEFOL and it is not known if small amounts of iron, passing in the breast milk when the product is administered to the nursing mother, can cause undesirable effects in the infant.

In general, there is an increased need for iron during pregnancy and breastfeeding and damage to the foetus of new-born seems unlikely, given the fact that the product serves to restore a physiological condition during these periods.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8. Undesirable effects

Immune system

Rare: hypersensitivity reactions.

Gastrointestinal disorders

Uncommon: repletion feeling, pressure in the upper abdomen, nausea, constipation or diarrhoea.

As all iron-based preparations, FERCEFOL may darken stools. This is caused by the presence of unabsorbed iron passing down the gut and has no impact.

Skin

Rare: allergic reactions with skin rash and pruritus.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

4.9. Overdose

In case of acute overdose, the gastrointestinal mucosae damage enables the absorption of significant quantities of unbound iron exercising their toxic systemic effects. Practically, orally route poisoning are very rare and are observed only in young children following accidental intake of high doses. The lethal oral dose of elemental iron is between 200-250 mg/kg of bodyweight. However, fatal outcomes have already been observed with lower doses. Symptoms can occur from 30 to 60 mg/kg. In young children, a total dose of 500 mg can cause life-threatening poisoning.

Oral iron poisoning usually occurs in four phases:

- 1) 1 to 6 hours following the ingestion: stomach aches, nausea, vomiting, tarry stools, hypotension, dehydration, choc, acidosis, potentially death.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-FERTb_AAN_1023

FERCEFOL®
Comprimés enrobés
Acide ascorbique 200 mg, Fumarate
ferreux équivalent à 100 mg de fer
élémentaire, Acide folique 4 mg
Module 1 - Page 148 sur 188

- 2) An apparent improvement is seen after 4 to 6 hours, and can persist up to 24 hours.
- 3) Symptoms reappear after 12 to 24 hours with a potentially fatal outcome.
- 4) Recovery. The delayed damage of acute iron-poisoning may appear after 2 to 6 weeks after the overdose as intestinal occlusion, pylori stenosis and significant scarring of the gastric mucosae.

The treatment of a mild to moderate poisoning consists in giving milk or chicken proteins in order to bind the ferrous ions.

Possibly, provoking vomiting (risk of stomach perforation with a gastric wall that has been damaged) and proceeding to a gastric lavage.

In case of serious poisoning, particularly when serum iron is over the limit of iron binding (around 3.5 mg/l = around 63 µM), it is recommended to administer orally and parenterally the chelating agent deferoxamine as a specific antidote.

When an iron-based preparation has been ingested at potentially fatal doses cannot be eliminated from the gastrointestinal tract by the method mentioned above, an exchange-transfusion and a surgical intervention should be considered.

The treatment also consists in treating the shock and in the application of symptomatic measures.

When chronic iron overload, haemochromatosis and hemosiderosis may occur. It usually occurs when the diagnosis of iron-deficiency anaemia was wrong for treatment-resistant anaemia.

No case of acute poisoning either chronic or acute with folic acid has been reported up to date. Folic acid and vitamin C are relatively non-toxic substances.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Iron in other preparations – various combinations, ATC code: B03AE10

The organism uses iron to incorporate it in haemoglobin, myoglobin and enzymes containing iron. A deficiency in iron can occur when increased needs (for instance pregnancy, growth), increased losses (for instance bleeding) or decreased intake (for instance insufficient iron content of food). An iron-deficiency anaemia occurs mainly after an iron deficiency.

Ferrous fumarate is only progressively dissolved in the stomach and partly in the duodenum. This enables a continuous release of bivalent iron and a good tolerance of the preparation. FERCEFOL also contains vitamin C which helps for the transcellular resorption of iron through the intestinal mucosae and prevents the oxidation of ferrous ions into ferric ions.

Folic acid covers the increased needs in folic acid during pregnancy and breastfeeding.

As all these iron- and acid folic-based preparation, FERCEFOL has no effect on erythropoiesis or on an anaemia that would not be caused by iron or folic acid deficiency.

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption

Iron is mainly absorbed in the duodenum and upper jejunum, and almost exclusively as a bivalent form.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-FERTb_AAN_1023

FERCEFOL[®]
Comprimés enrobés
Acide ascorbique 200 mg, Fumarate
ferreux équivalent   100 mg de fer
 l mentaire, Acide folique 4 mg
Module 1 - Page 149 sur 188

The absorption of iron depends on the needs of the organism. The level of iron resorbed reaches 10 to 20 % of the ingested quantity when there is a deficiency, and 3 to 10 % when there is no deficiency. The simultaneous intake of food may reduce the resorption of iron by 40-66 %. The maximal absorption of iron is limited by the capacity of iron transport system. In geriatric patients, the capacity of absorption of iron can be decreased. Folic acid is almost entirely resorbed. The absorption is essentially at the level of the proximal small intestine.

Distribution

The resorbed iron is bound to a transport protein, transferrin, and transported in the blood to the sites of use as the complex transferrin-iron. The iron which the organism does not need is stored as ferritin (in case of overload, also as hemosiderin) mainly in the cells of the small intestine mucosae, but also in the liver, spleen and bone marrow. Roughly 0.5-1.0 mg of iron pass through in the breastmilk every day. Iron does not cross the placental barrier.

Elimination

The iron released after degradation of haemoglobin is excreted only partially, the majority is reused. Small quantities of iron are eliminated notably by desquamated epithelial cells of the digestive tube and skin, as well as in the faeces, sweat, breast milk, menstrual blood and urine.

5.3. Preclinical safety data

Administration of extreme doses of folic acid to rats results in renal precipitate and urinary flow perturbation.

In the gestating animal, deficit in folic acid or treatment with an antagonist of folic acid have an embryotoxic and teratogenic effect. The effect of acid folic itself has not been subjected to any toxicological reproduction study. The *in vitro* experimentation carried out with rat embryos has not shown any alteration in the normal embryonal development on very high doses of folic acid.

In the tests performed, folic acid has not shown any mutagenic effect and no carcinogenic effect is known. An increase in the incidence of renal neoplasia induced by a carcinogenic substance has been observed in the rat after administration of massive doses of folic acid subcutaneously. In animal experimentation, iron salts highly dosed cause gastrointestinal ulceration and liver damage.

Particular remarks

Influence of diagnostic methods:

The serum level of bilirubin may be falsely high; the calcium level may be falsely low.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Tablets: maize starch, sucrose, purified talc, magnesium stearate, bees wax, colour chocolate supra (E110, E133, E124), gelatine, shellac.

	Dossier Qualité Version : M1_REN-BEN-FERtb_AAN_1023	FERCEFOL® Comprimés enrobés Acide ascorbique 200 mg, Fumarate ferreux équivalent à 100 mg de fer élémentaire, Acide folique 4 mg Module 1 - Page 150 sur 188
---	--	---

Syrup: xanthan gum, sodium methyl hydroxybenzoate (E219), sodium propyl hydroxybenzoate (E217), sodium benzoate (E221), sorbitol solution, liquid glucose, disodium edetate, saccharin. Each 5 ml measure contains 1 g of glucose.

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf life

3 years

6.4. Special precautions for storage

Store in the original container, protected from light and moisture, below 30 °C. Keep out of the sight and reach of children.

6.5. Nature and contents of container

Ferfecol® coated tablets box of 30 coated tablets packaged in alu-alu strips of 10 tablets. Fercefal® syrup : 150 mL bottle.

6.6. Special precautions for disposal

No special requirements.

7. CATEGORY OF DISTRIBUTION

☒ Over-the counter medicine

☐ Prescription only medicines

8. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Expfar s.a.

Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II - Av. Thomas Edison 105 - 1402 Thines (Belgium)

Phone +32 (0)67 68 84 05

Fax +32 (0)67 68 84 19

9. MANUFACTURER

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Dist. Alwar (Raj.) INDIA

10. UPDATE DATE

January 2023.