1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYCLO 3 FORT, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Extrait sec de ruscus titré en hétérosides stéroliques .....150,0 mg
Hespéridine méthyl chalcone .....150,0 mg
Acide ascorbique .....100,0 mg

Pour une gélule

Excipient à effet notoire : jaune orangé S (E110) : 0.2459 mg.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule. Corps jaune opaque et coiffe orange opaque.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Indiqué chez l'adulte :

- Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences de primodécubitus).

- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Dans l'insuffisance veinolymphatique : la posologie usuelle est de 2 à 3 gélules par jour.

La durée normale du traitement dans cette indication est d'un mois. Si après 2 semaines de traitement régulier, il n'y a pas d'évolution positive un avis médical sera nécessaire.

- En proctologie : 4 à 5 gélules par jour.

La durée normale du traitement dans cette indication est d'une semaine. S'il n'y a pas d'évolution positive passé ce délai, un avis médical sera nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CYCLO 3 FORT chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules seront prises avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Troubles du stockage du fer (thalassémie, hémochromatose, anémie sidéroblastique) du fait de la présence d'acide ascorbique dans la composition du médicament.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- La survenue d'une diarrhée impose l'arrêt du traitement.

- Crise hémorroïdaire : Le traitement doit être de courte durée. L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

Interférence avec les tests biologiques :

L'acide ascorbique est un agent réducteur qui peut influencer les résultats des tests biologiques, comme la glycémie, la bilirubinémie, la mesure de l'activité des transaminases, des lactates ainsi que d'autres paramètres.

Précautions d'emploi :

Ce médicament contient un agent colorant azoïque, (Jaune orangé S, E110), et peut provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments ou avec les aliments n'a été réalisée.

Précautions d'emploi

+ Déféroxamine

Avec administration d'acide ascorbique à fortes doses et par voie intra-veineuse : anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).

En cas d'hémochromatose, la vitamine C doit être donnée après le début du traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

+ Défériprone

Par l'extrapolation de l'interaction avec la déféroxamine : précaution d'emploi avec administration d'acide ascorbique à fortes doses et par voie intra-veineuse, risque d'anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de CYCLO 3 FORT chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de CYCLO 3 FORT pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si les métabolites de CYCLO 3 FORT sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par mesure de précaution, CYCLO 3 FORT ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a aucune donnée de fertilité disponible.

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

Aucune étude spécifique n'a été réalisée.

4.8. Effets indésirables

Le Tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés pendant les études cliniques, lors de la commercialisation ou dans la littérature, et pour lesquels le lien de causalité ne peut pas être exclu avec le produit :

Les effets indésirables sont répertoriés selon la terminologie MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon les règles suivantes : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100) ; rare (? 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), indéterminé (ne peut pas être estimée sur la base de données disponibles).

Classe de système d'organes	**Terminologie MeDRA préférée**			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	-	Insomnie	Nervosité	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	-	-	Vertige	-
Affections vasculaires	-	-	Froideur des extrémités, Douleur veineuse	-
Affections gastro-intestinales	Diarrhées1 Douleur abdominale	Dyspepsie Nausées	Troubles gastro-intestinaux Stomatite aphteuse	Colite microscopique2 Gastralgie
Affections hépatobiliaires	-	-	Alanine aminotransférase augmentée	-

Classe de système d'organes	Terminologie MeDRA préférée			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	Erythème Prurit		Erythèmes maculopapuleux Urticaires
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Contracture musculaire Extrémités douloureuses		-
Investigations				Interférence avec les tests biologiques

1 Diarrhées parfois sévères (exposant à un risque d'amaigrissement et de troubles hydroélectrolytiques si le traitement est poursuivi), rapidement réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

2 Dans certains cas (ou chez certains patients) une colite microscopique principalement de type lymphocytaire et réversible a été identifiée.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été rapportés. Des doses excessives d'acide ascorbique peuvent conduire à une anémie hémolytique chez les sujets déficients en G6PD. Une lithiase oxalique peut survenir à partir de plus de 1 g par jour d'acide ascorbique.

Prise en charge : en cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être administré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MEDICAMENTS AGISSANT SUR LES CAPILLAIRES

C - SYSTEME CARDIOVASCULAIRE (code ATC : C05CX)

Action veinotonique :

Mise en évidence :

- in vitro, sur veine isolée et perfusée, l'extrait de ruscus provoque rapidement (5 à 8 mn) une contraction importante, progressive et durable,

- in vivo, chez l'animal, l'administration de ruscus produit une augmentation de la pression de perfusion veineuse. L'intensité de l'effet est comparable sur veine saine et sur veine rendue pathologique.

Mécanisme :

L'effet veinotonique du ruscus s'exerce par un mécanisme de type adrénergique, à 2 niveaux :

- effet direct en tant qu'agoniste des récepteurs alpha 1 et alpha 2 adrénergiques post-jonctionnels de la cellule musculaire lisse vasculaire,

- effet indirect par libération de noradrénaline à partir de ses sites de stockage neuronaux préjonctionnels. L'intensité de l'action du ruscus est proportionnelle à la température.

Chez l'homme cette action est confirmée par la méthode d'Aellig (mesure au stéréomicroscope de la compliance veineuse, appréciée sur une veine dorsale de la main).

Les relations dose-effet en prise unique, et le rôle respectif de chaque constituant de la spécialité sur le tonus veineux ont également été mises en évidence.

Action sur la circulation lymphatique :

- La même activité adrénergique sur le muscle lisse du vaisseau lymphatique a été démontrée :

- Le Ruscus provoque la contraction du canal thoracique isolé du chien, par une activation adrénergique similaire du canal lymphatique.

- Le Ruscus a été capable d'améliorer le flux lymphatique canalaire dans un petit vaisseau lymphatique de la patte arrière du chien, en durée et en intensité, d'une manière dépendante de la dose, reflétant l'augmentation de la contractilité du vaisseau lymphatique.

La combinaison de Ruscus, d'hespéridine méthyl chalcone et de vitamine C induit la contraction des cellules musculaires lisses lymphatiques humaines (LSMC), par une forte augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+}, mise en évidence par l'analyse par vidéomicroscopie de la fluorescence émise par un colorant spécifique sensible au Ca^{2+} et mesurée chez l'homme LSMC primaires isolées du tissu des ganglions lymphatiques.

Actions vasculo-protectrices:

- réduction de la perméabilité capillaire mise en évidence chez l'homme par l'épreuve de Landis ;

- chez l'homme sain, augmentation de la résistance capillaire mise en évidence selon la méthode de Kramar (création à l'aide d'une ventouse d'une dépression responsable de l'apparition de pétéchies) : augmentation significative de la résistance capillaire dès la première heure suivant l'administration. L'essentiel de cette activité peut être attribué à la vitamine C.

- le ruscus et l'hespéridine méthyl chalcone inhibent l'activation des cellules endothéliales induites par l'hypoxie : l'extrait de ruscus est capable d'empêcher l'activation des cellules endothéliales induite par l'hypoxie, par l'inhibition de la diminution de l'adénosine triphosphate (ATP), comme démontré sur les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine.

- L'extrait de Ruscus in vitro lie et active différents sous-types de récepteurs muscariniques. In vivo ses effets anti-inflammatoires sont, au moins partiellement, médiés par les récepteurs muscariniques : après ischémie/reperfusion (I/R), l'extrait de Ruscus réduit les effets liés à

l'I/R interaction leucocyte-endothélium de manière dose-dépendante, diminuant le nombre de leucocytes roulants et collants et démontrant un effet anti-inflammatoire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études de pharmacocinétique animale sur les hétérosides de ruscus marqués au tritium et l'hespéridine méthyl chalcone marquée au carbone 14 ont mis en évidence l'absorption des produits qui présentent tous deux un pic de concentration plasmatique survenant aux alentours de la 2ème heure.

L'élimination est ensuite urinaire et fécale, cette dernière étant liée à la présence d'un cycle entéro-hépatique.

Une telle étude de pharmacocinétique n'est pas réalisable chez l'homme, mais des tests pharmacodynamiques permettent d'avoir une appréciation indirecte de la cinétique d'action du produit.

La modification de la compliance veineuse chez le sujet sain, après l'équivalent d'une gélule de la spécialité mesurée par le test d'Aellig, met en évidence une activité maximale atteinte au bout de 2 heures, pour un retour à l'état antérieur aux alentours de la 6ème heure.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée. Cependant, chez la souris, l'Hespéridine méthyl seule n'a montré aucun effet cancérogène après 96 semaines d'administration par voie orale (à une dose de 5% de l'alimentation soit 8 g/kg de poids corporel).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Talc, stéarate de magnésium, silice hydrophobe colloïdale, macrogol 6000.

Composition de l'enveloppe de la gélule : jaune de quinoléine (E104), jaune orangé S (E110), dioxyde de titane (E171), gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

- Pour les gélules sous plaquettes (PVC/Polyéthylène/Chlorure de polyvinylidène-Aluminium) : 2 ans.
- Pour les gélules en flacons (verre ambré ou transparent) : 2 ans
- Pour les gélules sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium) : 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour les gélules sous plaquettes (PVC/Polyéthylène/Chlorure de polyvinylidène-Aluminium) :

« A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C ».

Pour les gélules en flacons (verre ambré ou transparent) :
« A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C ».
Pour les gélules sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium) :
Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Flacon (verre ambré) de 20, 30, 60 et 100 gélules
- Flacon (verre transparent) de 30 gélules
- 20, 30, 60 et 100 gélules sous plaquettes (PVC/Polyéthylène/Chlorure de polyvinylidène-Aluminium)
- 20, 30, 60 et 100 gélules sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
LES CAUQUILLOUS
81500 LAVAUR

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 329 005 6 5 : 20 gélules en flacon (verre ambré)
- 34009 330 384 7 2 : 30 gélules en flacon (verre ambré)
- 34009 330 388 2 3 : 60 gélules en flacon (verre ambré)
- 34009 557 155 2 8 : 100 gélules en flacon (verre ambré)
- 34009 302 641 6 4: 30 gélules en flacon (verre transparent)
- 34009 329 115 6 1 : 20 gélules sous plaquettes (PVC/Polyéthylène/Chlorure de polyvinylidène-Aluminium)
- 34009 330 383 0 4 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/Polyéthylène/Chlorure de polyvinylidène-Aluminium)
- 34009 330 387 6 2 : 60 gélules sous plaquettes (PVC/Polyéthylène/Chlorure de polyvinylidène-Aluminium)

- 34009 557 152 3 8 : 100 gélules sous plaquettes (PVC/Polyéthylène/Chlorure de polyvinylidène-Aluminium)
- 34009 329 113 3 2 : 20 gélules sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium)
- 34009 330 382 4 3 : 30 gélules sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium)
- 34009 330 385 3 3 : 60 gélules sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium)
- 34009 557 154 6 7 : 100 gélules sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.