ANSM - Mis à jour le : 31/01/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate ferreux desséché..... 154,530 mg

Quantité correspondante de fer élément 50,00 mg

Pour un comprimé pelliculé de 234,00 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond rose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.

TARDYFERON 50 mg est uniquement indiqué chez les femmes enceintes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

TARDYFERON 50 mg est uniquement indiqué chez les femmes enceintes.

1 comprimé (équivalent à 50 mg de fer Fe2+) par jour.

Durée du traitement

Pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4eme mois).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.

Les comprimés doivent être pris avant ou pendant les repas (excepté avec certains aliments cités en rubrique 4.5) en fonction de la tolérance digestive.

4.3. Contre-indications

- Surcharge martiale en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Le contrôle de l'efficacité n'est utile qu'après 3 mois à compter du début du traitement : il doit inclure la correction de l'anémie (hémoglobine, volume corpusculaire moyen) et la restauration des réserves de fer (ferritine sérique, récepteur de la transferrine sérique et coefficient de saturation de la transferrine).

- L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.

- Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement de la cause.

- L'inhalation de comprimés de sulfate de fer peut provoquer une nécrose de la muqueuse bronchique pouvant entraîner une toux, une hémoptysie, une bronchosténose et/ou une infection pulmonaire (même si l'inhalation s'est produite des jours ou des mois avant l'apparition de ces symptômes). Les patients âgés et les patients ayant des difficultés à avaler ne doivent être traités avec des comprimés de sulfate de fer qu'après une évaluation minutieuse du risque d'inhalation du patient.

  Des formulations alternatives doivent être envisagées. Les patients doivent consulter un médecin en cas de suspicion d'inhalation (voir rubrique 4.8).

- D'après les données de la littérature, de rares cas de mélanoses (pseudomélanose/mélanose) ont été rapportés chez des patients âgés recevant une supplémentation en fer et souffrant d'une insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension et traités par plusieurs médicaments pour ces pathologies. Cette pigmentation peut gêner une chirurgie gastro-intestinale et doit donc être prise en compte, en particulier lors de la chirurgie programmée. Il est donc souhaitable de prévenir le chirurgien de la supplémentation en fer en cours, compte tenu de ce risque (voir rubrique 4.8).

- En raison du risque d'ulcérations buccales et d'altération de la couleur dentaire, les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

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

Associations déconseillées

+ Fer (sels de) (voie injectable)

Lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétohydroxamique

Diminution de l’absorption digestive de ces deux médicaments par chélation du fer.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Bictégravir

Diminution de près des deux tiers de l’absorption du bictégravir en cas d’ingestion simultanée ou à jeun.

Prendre le bictégravir au moins 2 heures avant les sels de fer, ou en même temps qu’un repas.

+ Bisphophonates

Diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates.

Prendre les sels de fer à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).

+ Cyclines (voie orale)

Diminution de l'absorption digestive des cyclines et du fer.

Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Fluoroquinolones

Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones

Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

+ Pénicillamine

Diminution de l'absorption digestive de pénicillamine

Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).

+ Entacapone

Diminution de l'absorption digestive de l'entacapone et du fer par chélation de celui-ci par l'entacapone.

Prendre les sels de fer à distance de l'entacapone (plus de 2 heures si possible).

+ Hormones thyroïdiennes

Diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes

Prendre les hormones thyroïdiennes à distance du fer (plus de 2 heures, si possible).

+ Calcium

Diminution de l’absorption digestive des sels de fer.

Prendre les sels de fer à distance des repas et en l’absence de calcium.

+ Zinc, Strontium

Diminution de l’absorption digestive du zinc ou du strontium par le fer.

Prendre les sels de fer à distance du zinc ou du strontium (plus de 2 heures si possible).

+ Methyldopa, Levodopa

Diminution de l'absorption digestive de la méthyldopa et de la lévodopa.

Prendre les sels de fer à distance de la méthyldopa et de la lévodopa (plus de 2 heures si possible).

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Diminution de l’absorption digestive des sels de fer.

Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de sels de fer (plus de 2 heures, si possible).

+ Inhibiteur d'intégrase

Diminution de l'absorption digestive des inhibiteurs d'intégrase.

Prendre les sels de fer à distance de l'antirétroviral (plus de 2 heures, si possible).

+ Trientine

Diminution des concentrations de fer sérique.

Prendre la trientine à distance des sels de fer.

Autres formes d'interactions

Les acides phytiques (céréales complètes), les polyphénols (thé, café, vin rouge), le calcium (lait, produits laitiers) et certaines protéines (œufs) inhibent significativement l'absorption du fer. Laisser un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de sels de fer et ces aliments.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à une supplémentation en fer au cours du premier trimestre de grossesse sont limitées mais aucun effet malformatif n'a été signalé. Les études animales n'indiquent pas de toxicité sur la reproduction (voir section 5.3).

Au cours du deuxième et du troisième trimestre, une grande quantité de données bibliographiques est disponible chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses) et n'indique pas de toxicité fœto/néonatale. Les données issues d'essais cliniques ne montrent pas d'impact de la supplémentation en fer au cours de la grossesse sur le poids de naissance, la prématurité et le décès néonatal.

En conséquence, TARDYFERON 50 mg peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Le fer est présent en faible quantité dans le lait maternel. Sa concentration est indépendante des apports maternels. En conséquence, aucun effet chez le nouveau-né/nourrisson n'est attendu.

TARDYFERON 50 mg peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études animales n'indiquent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle.

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

TARDYFERON 50 mg n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés sur 7 études cliniques, comptabilisant au total 1051 patients dont 649 patients sous TARDYFERON et pour lesquels le lien de causalité ne peut être exclu avec le produit, et ceux de l'expérience post-commercialisation ou issus de la littérature.

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent (? 1/10), fréquent (?1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000), 1/100), rare (? 1/10 000), 1/1.000), très rare (1/10 000), inconnu (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent** (? 1/100 1/10)	**Peu fréquent** (? 1/1 000 1/100)	**Fréquent indéterminée** (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Œdème laryngé	*Nécrose pulmonaire *Granulome pulmonaire *Sténose bronchique *Ulcération du pharynx
Affections gastro intestinales	Constipation Diarrhée Distension abdominale Douleur abdominale Altération de la couleur des fèces Nausée	Fèces anormales Dyspepsie Vomissement Gastrite	*Lésions de l'œsophage *Ulcération de l'œsophage **Dyschromie dentaire Ulcération buccale Mélanose gastrointestinale (voir rubrique 4.4) ***Hémorragie gastrique ***Ulcère gastrique ***Ulcère gastrique hémorragique ***Gastrite érosive
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit Eruption érythémateuse	Urticaire

*Les patients, particulièrement les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des ulcérations de la gorge, des lésions œsophagiennes (ulcérations œsophagiennes), des granulomes bronchiques et/ou des nécroses bronchiques pouvant entrainer des sténoses bronchiques en cas d'aspiration de comprimés de sulfate de fer (voir rubrique 4.4).

**Dyschromie dentaire et ulcération buccale dans le cas d'une administration incorrecte, lorsque les comprimés sont mâchés, sucés ou gardés dans la bouche.

***D'après les données de la littérature, des cas graves d'ulcères gastriques et d'hémorragies gastriques ont été rapportés même à des doses thérapeutiques chez des patients traités avec des comprimés de sulfate ferreux.

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

Des cas de surdosage avec des sels de fer ont été rapportés, en particulier chez l'enfant. Le risque de la toxicité lié à un surdosage commence à la dose de fer élémentaire de 20 mg/ kg et augmente à partir de 60 mg/kg.

Symptômes

Une intoxication au fer survient en 5 phases symptomatiques successives :

- Une phase digestive incluant des signes d'irritation de la muqueuse gastro-intestinale associés dans la majorité des cas à des douleurs abdominales, des nausées, vomissements, diarrhées et saignements (hématémèse, méléna) pouvant évoluer vers une nécrose.

- Une phase de latence clinique avec amélioration voire disparition des symptômes gastro-intestinaux.

- Une phase systémique avec apparition d'une acidose métabolique avec trou anionique, coagulopathie et instabilité hémodynamique (hypovolémie, hypotension) avec hypo perfusion des organes (insuffisance rénale aigüe, léthargie et coma souvent convulsif) pouvant aller jusqu'à un état de choc.

- Une phase d'hépatotoxicité pouvant aller d'une élévation des transaminases à une coagulopathie et encéphalopathie hépatique.

Et à distance de l'intoxication, des sténoses digestives liées à la cicatrisation des lésions gastro-intestinales sont possibles. Une surveillance des signes évocateurs est donc recommandée.

Le diagnostic repose principalement sur les symptômes cliniques, et est supporté par un taux de fer sérique élevé et éventuellement, une radiographie abdominale (confirmant la présence de comprimés dans le tractus gastro-intestinal).

Traitement

Le traitement doit intervenir le plus tôt possible :

- Traitement symptomatique : un monitoring rigoureux du patient devra être réalisé. L'état de choc, la déshydratation et les anomalies acido-basiques seront traités selon la pratique courante en milieu spécialisé (maintien de la respiration, de la volémie, de l'équilibre hydro-électrolyte et de la diurèse du patient).

- Décontamination gastro-intestinale : des décontaminations gastro-intestinales peuvent être envisagées en milieu spécialisé dans certaines situations particulières, mais ne doivent pas être utilisées en routine. Notamment, l'irrigation intestinale avec solution de polyéthylène glycol peut être envisagée en présence d'une quantité importante de comprimés de fer ou de concrétions dans le tractus gastro-intestinal visibles à la radiographie chez un patient symptomatique. Elle devrait alors être réalisée jusqu'à obtention d'un effluent clair.

- Traitement chélateur de fer : en fonction des concentrations sériques en fer, de la sévérité ou de persistance des symptômes, l'utilisation d'un agent chélateur est recommandée si l'intoxication est majeure. La thérapie de référence est la deferoxamine. Pour des informations détaillées, voir le RCP de la deferoxamine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **PREPARATIONS ANTIANEMIQUES – PREPARATIONS A BASE DE FER - Code ATC : B03AA07.** Apport de fer ferreux.

Le fer est un nutriment minéral essentiel qui présente un rôle physiologique clé et qui est nécessaire dans de nombreuses fonctions telles que le transport de l'oxygène, la production d'ATP, la synthèse d'ADN et le transport des électrons.

Mécanisme d'action

Le fer est l'atome central de l'hème. Il est un constituant de l'hémoglobine et est aussi essentiel pour l'érythropoïèse.

Effets pharmacodynamiques

Le fer se distingue des autres minéraux parce que son équilibre dans le corps humain est régulé seulement par son absorption parce qu'il n'y a pas de mécanisme physiologique d'excrétion. La prise de sulfate ferreux ($FeSO_4$) est facilitée par le transporteur du fer (DMT1) dans la partie proximale de l'intestin grêle (duodénum et proximal jéjunum).

La capacité d'absorption des patients anémiques peut être plusieurs fois celle des sujets sains, la surface d'absorption étant considérablement étendue. Le processus d'absorption est sensible à divers facteurs alimentaires et autres, ce qui peut entraver ce processus conduisant à une absorption insuffisante et à une carence en fer conséquente.

Efficacité clinique et sécurité

Les essais cliniques ont montré que la réponse hématologique (modification de l'hémoglobine) et la reconstruction des réserves de fer (normalisation de la ferritine) étaient satisfaites par l'administration orale de sulfate ferreux.

La formulation pharmaceutique particulière de TARDYFERON 50 mg (sulfate ferreux) lui permet de s'adapter aux conditions d'absorption changeantes du corps en cas d'anémie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du fer est un processus actif qui se situe principalement au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum.

L'association de sulfate ferreux et des excipients permet une libération continue et progressive du fer. L'absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées et baisse quand les réserves en fer sont suffisantes.

L'absorption du fer peut être modifiée par la prise de certains aliments ou de boissons et lors de l'administration concomitante de certains médicaments (voir rubrique 4.5).

Distribution

Dans l’organisme, les réserves de fer se situent essentiellement au niveau de la moelle osseuse (érythroblastes), des érythrocytes, du foie et de la rate. Dans la circulation sanguine, le fer est transporté par la transferrine essentiellement vers la moelle osseuse où il est incorporé à l’hémoglobine.

Biotransformation

Le fer est un ion métallique, non métabolisé par le foie

Elimination

Aucun mécanisme d’excrétion n’existe pour le fer.

L’excrétion moyenne de fer chez le sujet sain est estimée à 0,8-1 mg/ jour.

La voie d’élimination principale est le tractus gastro-intestinal (desquamation des entérocytes, dégradation de l'hème issue de l’extravasation des globules rouges), le tractus urogénital et la peau.

L’excédent digestif de fer est éliminé dans les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse et des fonctions de reproduction, n’ont pas révélé de risques particuliers pour l’homme aux doses proposées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients du noyau

Maltodextrine, Cellulose microcristalline, Copolymère d’ammoniométhacrylate de type B (EUDRAGIT RS 30D) et de type A (EUDRAGIT RL 30D), Talc, Citrate de triéthyle, Dibéhénate de glycérol.

Excipients de l’enrobage

Sepifilm LP010*, Oxyde de fer rouge (E172), Oxyde de fer jaune (E172), Dioxyde de titane (E171).

*composition du Sepifilm LP010 : Hypromellose, Cellulose microcristalline, Acide stéarique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

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 280 257 7 7 :30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/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.