

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tardyferon 80 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate ferreux desséché : 247,25 mg (correspondant à 80 mg de fer)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention et traitement de l'anémie ferriprive.
Tardyferon 80 mg est destiné aux adultes

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le Tardyferon est destiné aux adultes.

La dose quotidienne habituellement administrée en cas d'anémie ferriprive est de l'ordre de 100 à 200 mg de Fe⁺⁺ c'est-à-dire 1 à 2 comprimés à libération prolongée par jour. Chez la femme enceinte, la posologie sera de 1 comprimé à libération prolongée par jour.

Les besoins quotidiens en fer sont :

- chez l'homme : 0,5 à 1 mg
- chez la femme : 0,7 à 2 mg

Chez la femme enceinte au premier, deuxième et troisième trimestre de la grossesse, les besoins quotidiens sont respectivement de 13, 18 et 23 mg.

Il est communément reconnu que des doses de 40 mg à 100 mg par jour sont efficaces en ce qui concerne la prévention d'une insuffisance en fer chez 80% à 90% chez la femme enceinte.

- Femmes allaitantes : 10-15 mg

Durée du traitement : Elle doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer chez l'adulte, soit une durée de 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves, éventuellement prolongée si la cause de l'anémie n'est pas contrôlée.

Mode d'administration

Usage 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 les aliments mentionnés à la rubrique 4.5), en fonction de la tolérance gastro-intestinale.

4.3 Contre-indications

- Surcharge en fer, en particulier anémie normo- ou hypersidérémique, telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie due à une 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

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

Mises en garde

La sidéropénie 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 contenant du sulfate ferreux peut causer une nécrose de la muqueuse bronchique, ce qui peut mener à de la toux, de l'hémoptysie, une sténose bronchique et/ou une infection pulmonaire (même si l'inhalation des comprimés a eu lieu plusieurs jours ou plusieurs mois avant l'apparition des symptômes). Les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition ne peuvent être traités avec des comprimés contenant du sulfate ferreux qu'après une évaluation approfondie du risque d'inhalation propre à chaque patient. Les formes pharmaceutiques alternatives sont à considérer. En cas de suspicion d'inhalation, les patients doivent contacter un médecin (voir section 4.8)

D'après les données de la littérature, de rares cas de mélanose gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients âgés recevant une supplémentation en fer et souffrant d'une maladie rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension et traités par divers médicaments pour ces maladies. Cette mélanose peut gêner la chirurgie gastro-intestinale et doit donc être prise en compte, notamment si une intervention chirurgicale est prévue. Compte tenu de ce risque, il est conseillé de prévenir le chirurgien d'une supplémentation continue en fer (voir rubrique 4.8).

D'après les données de la littérature, des cas d'ulcères gastriques et de saignements gastriques ont été rapportés chez des patients traités par des comprimés contenant du sulfate ferreux (formulation inconnue). Dans de tels cas, le passage à une formulation liquide de sulfate ferreux est conseillé (voir rubrique 4.8).

Ne pas administrer Tardyferon à des enfants.

Interrompre le traitement par Tardyferon quelques jours avant un test à la benzidine, en raison d'un risque de faux positifs.

Poursuivre le traitement jusqu'à correction de l'anémie (Hb et VGM normaux) et reconstitution des réserves en fer (normalisation du fer sérique et de la saturation de la sidérophylle), ce qui peut demander plusieurs mois.

Précautions d'emploi

En raison d'un 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.

Le Tardyferon 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'interaction

Associations déconseillées :

Sels de fer (injectables)

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Bisphosphonates :

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des bisphosphonates par la formation de complexes mal absorbés. Si les deux médicaments sont pris simultanément, séparer l'administration de chaque médicament par au moins 2 heures.

Cyclines (voie orale) : tétracyclines et dérivés de la tétracycline.

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des cyclines et du fer par formation de complexes mal absorbés. Si les deux médicaments sont pris simultanément, séparer l'administration de chaque médicament par au moins 2 heures.

Fluoroquinolones :

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des fluoroquinolones par formation de complexes mal absorbés. Si les deux médicaments sont pris simultanément, séparer l'administration de chaque médicament par au moins 2 heures.

Antiacides : produits contenant du calcium, de l'aluminium et du magnésium (trisilicate de magnésium).

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des sels de fer. Si les deux médicaments sont pris simultanément, séparer l'administration de chaque médicament par au moins 2 heures.

Pénicillamine :

Réduction de l'absorption gastro-intestinale de la pénicillamine par formation de complexes mal absorbés. Augmente le risque de toxicité de la D-pénicillamine lorsque le traitement avec du sulfate ferreux est arrêté. Si les deux médicaments sont pris simultanément, séparer l'administration de chaque médicament par au moins 2 heures.

Hormones thyroïdiennes/Thyroxine :

Réduction de l'absorption gastro-intestinale de la thyroxine par la formation de complexes mal absorbés conduisant à l'hypothyroxinémie. Si les deux médicaments sont pris simultanément, séparer l'administration de chaque médicament par au moins 2 heures.

Cholestyramine :

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des sels de fer.

Le fer doit être administré 1 à 2 heures avant ou 4 à 6 heures après la cholestyramine.

Calcium, zinc :

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des sels de fer par le calcium et le zinc.

Réduction de l'absorption gastro-intestinale du zinc par les sels de fer. Si les deux médicaments sont pris simultanément, séparer l'administration de chaque médicament par au moins 2 heures.

Méthylidopa, lévodopa, carbidopa :

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des dérivés de la dopa par la formation de complexes mal absorbés.

Si les deux médicaments sont pris simultanément, séparer l'administration de chaque médicament par au moins 2 heures.

Inhibiteurs d'intégrase

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des inhibiteurs d'intégrase.

- Bictegravir □ diminution de près des deux tiers de l'absorption du bictegravir en cas d'ingestion simultanée ou à jeun. Prendre le bictegravir au moins 2 heures avant les sels de fer, ou en même temps qu'un repas.
- Dolutegravir □ prendre le dolutegravir au moins 2 heures avant ou 6 heures après les sels de fer, ou en même temps qu'un repas.
- Autres Inhibiteurs d'intégrase □ il doit y avoir un intervalle de temps entre les prises des deux médicaments respectant les informations de prescription de l'inhibiteur d'intégrase.

Trientine

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des sels de fer. Si les deux médicaments sont pris simultanément, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté.

Entacapone

Réduction de l'absorption gastro-intestinale de l'entacapone et des sels de fer en raison de la formation de complexes mal absorbés. Si les deux médicaments sont pris simultanément, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre les deux administrations.

Cefdinir

L'absorption gastro-intestinale du cefdinir est réduite et des selles rouges peuvent apparaître en raison de la formation d'un complexe non absorbable entre les ions fer et le cefdinir ou l'un de ses métabolites. Si les deux médicaments sont pris simultanément, il convient d'attendre au moins 2 heures entre l'administration des deux médicaments. Le patient doit être surveillé pour détecter des selles rougeâtres.

Association à prendre en compte

Acide acétohydroxamique

Réduction de l'absorption gastro-intestinale de l'acide acétohydroxamique et des sels de fer.

Autres formes d'interaction

Les acides phytiques (céréales complètes), polyphénols (thé, café, vin rouge), le calcium (lait, produits laitiers) et quelques protéines (œufs) inhibent significativement l'absorption du fer.

Prendre les sels de fer à distance de ces aliments (plus de 2 heures si possible).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'études dédiées chez les femmes enceintes au cours du premier trimestre permettant d'évaluer le risque de malformations. Cependant, aucune malformation congénitale n'a été rapportée dans la littérature ou dans les expériences de post-commercialisation. Au cours des deuxième et troisième trimestres, une grande quantité de données bibliographiques est disponible sur les femmes enceintes (plus de 1000 résultats exposés). Cela indique que le sulfate ferreux n'est pas déformant ni

toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Les données des essais cliniques ne montrent aucun effet de la supplémentation en fer pendant la grossesse sur le poids de naissance, la prématurité et la mortalité néonatale.

En conclusion, Tardyferon peut être utilisé pendant la grossesse si cela est cliniquement nécessaire.

Allaitement

De petites quantités de fer sont présentes dans le lait maternel. Sa concentration n'est pas affectée par la nutrition maternelle. Par conséquent, on ne s'attend à aucun effet chez le nouveau-né/nourrisson. Tardyferon 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 n'a aucun effet ou qu'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 1.051 patients dont 649 patients sous Tardyferon, et pour lesquels le lien de causalité ne peut pas être exclu avec le produit, pendant l'expérience après commercialisation, ou dans la littérature.

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $<1/1.000$), très rare ($<1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes (classification MedDRA)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Oedème laryngé	*Nécrose pulmonaire, *granulome pulmonaire, *sténose bronchique *ulcération pharyngée
Affections gastro-intestinales	Constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, altération de la couleur des fécès, nausée	Fèces anormales, dyspepsie, vomissement, gastrite	**Dyschromie dentaire, **ulcération buccale, *lésions œsophagiennes, *ulcération œsophagienne, mélanose gastro-intestinale (voir section 4.4)

			Hémorragie gastrique, Ulcère gastrique, Hémorragie d'ulcère gastrique, Gastrite érosive (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption érythémateuse	Urticaire

* Les patients, en particulier les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également présenter un risque de lésion œsophagienne (ulcérations œsophagiennes), d'ulcération de la gorge, de granulome bronchique et/ou de nécrose pouvant entraîner une bronchosténose en cas de fausse route (voir rubrique 4.4).

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

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

l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage en fer ont été rapportés, notamment chez les enfants. Le risque de toxicité du surdosage commence à partir d'une dose de 20mg/kg de fer élémentaire, et le risque augmente à partir d'une dose de 60mg/kg.

Les symptômes

L'empoisonnement au fer présente 5 phases symptomatiques consécutives :

- Une phase gastro-intestinale avec irritation de la muqueuse gastrique - dans la plupart des cas associée à des douleurs abdominales - nausées, vomissements, diarrhée et saignements (hématémèse, melaena), qui peuvent évoluer vers une nécrose.
- Une phase de latence sans symptômes cliniques, avec amélioration ou disparition des symptômes gastro-intestinaux.
- Une phase systémique avec l'apparition d'une acidose métabolique à trou anionique, d'une coagulopathie et d'une instabilité hémodynamique (hypovolémie, hypotension) avec hypoperfusion des organes (insuffisance rénale aiguë, léthargie et coma, souvent accompagnés de convulsions), pouvant évoluer vers un choc.
- Une phase d'hépatotoxicité qui peut aller d'une augmentation des transaminases à une coagulopathie et une encéphalopathie hépatique.
- Quelques temps après l'intoxication, des sténoses gastro-intestinales dues à la cicatrisation des plaies gastro-intestinales sont possibles. Il est donc recommandé de surveiller les signes révélateurs.

Le diagnostic repose principalement sur les signes cliniques et est démontré par une élévation du taux de fer sérique et un examen radiographique abdominal (pour confirmer la présence de comprimés de fer dans le tractus gastro-intestinal).

Gestion

Le traitement doit commencer dès que possible :

- Traitement symptomatique : une surveillance rigoureuse du patient est nécessaire. L'état de choc, la déshydratation et les anomalies acido-basiques sont traités selon les pratiques habituelles en milieu spécialisé (maintien de la respiration, de la volémie, de l'équilibre hydro-électrolytique et du débit urinaire du patient).

- Décontamination gastro-intestinale : la décontamination gastro-intestinale peut être envisagée dans certaines situations en milieu spécialisé, mais ne doit pas être utilisée en routine. En particulier, le rinçage intestinal avec une solution de polyéthylène glycol peut être envisagé si un nombre important de comprimés ou de concrétions de fer dans le tractus gastro-intestinal sont visibles sur la radiographie du patient. Cette opération doit alors être effectuée jusqu'à l'obtention d'un effluent transparent.

- Traitement chélateur du fer : en fonction des concentrations sériques en fer et de la gravité ou de la persistance des symptômes, l'utilisation d'un agent chélateur peut être recommandée en cas d'intoxication grave. La déféroxamine est le traitement de référence. Voir le RCP de la déféroxamine pour plus d'informations.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémiques, code ATC : B03AA07

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. Le fer contenu dans le Tardyferon est libéré grâce à un procédé galénique particulier ; la libération du fer, lente et continue, en l'espace de 7 heures permet un taux élevé d'absorption.

Mécanisme d'action

Le fer est l'atome central de l'hème. Elément nécessaire à la formation de l'hémoglobine et aux processus d'oxydation dans les tissus vivants, le fer est aussi un constituant essentiel de la myoglobine nécessaire à l'exploitation de l'oxygène par les muscles, ainsi que de nombreux enzymes impliqués dans la respiration cellulaire ou la biotransformation comme les cytochromes, la catalase et les oxydases.

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 (FeSO₄) 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 augmentée de plusieurs fois par rapport aux sujets sains, de sorte que la surface d'absorption est considérablement étendue. Le processus d'absorption est sensible à divers facteurs diététiques et autres qui peuvent entraver le processus conduisant à une absorption insuffisante et en conséquence une carence en fer.

Efficacité et sécurité clinique :

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 (sulfate ferreux) permet de s'adapter aux changements de conditions d'absorption du corps humain en cas d'anémie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de fer est un procédé actif qui se passe 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 diminuée 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.

Élimination

Il n'existe pas de mécanisme actif pour l'excrétion du 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.

Le fer digestif en excès est principalement éliminé dans les fèces

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études tératologiques animales utilisant de fortes doses de fer ne montrent aucune augmentation dans la fréquence de malformations sur la progéniture de souris ou de rats traités pendant la grossesse avec des doses 1.100 fois plus élevées que celles pour la thérapie des humains.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Maltodextrine, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, talc, copolymère d'ammoniométhacrylate de type B (EUDRAGIT RS 30D) et de type A (EUDRAGIT RL 30D), dibéhénate de glycérol.

Enrobage :

Dioxyde de titane (E171), Sepifilm LP010*, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), citrate de triéthyle.

*composition du Sepifilm LP010 : hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/ /PVDC-aluminium.

Boîtes de 30 et 100 comprimés à libération prolongée (voie orale).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Pierre Fabre Médicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE109742

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

Date de première autorisation : 01-02-1978
Date de dernier renouvellement : 07-12- 2007

10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 04/2024