

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tardysol 20 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution orale contient 20 mg de fer élémentaire sous forme de sulfate ferreux heptahydraté.

Excipient(s) à effet notoire (pour 1 ml): sorbitol (E420) (360 mg), propylène glycol (E1520) (12 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution buvable de couleur jaune à orange.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie ferriprive chez les enfants âgés de plus de 2 ans et les adultes.

Prévention de l'anémie par carence en fer chez la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement des femmes enceintes ne doit être entamé qu'après consultation d'un médecin traitant ou d'une sage-femme.

Posologie

Les recommandations de dosage suivantes correspondent au fer élémentaire.

- Traitement de l'anémie ferriprive

Population adulte (y compris la femme enceinte)

50 à 100 mg une fois par jour (dose lue directement sur la pipette graduée).

Population pédiatrique

Enfants de 2 à 10 ans

- De 15 à 20 kg: 30 à 40 mg une fois par jour (dose lue directement sur la pipette graduée)
- De 20 à 35 kg: 40 à 50 mg une fois par jour (dose lue directement sur la pipette graduée)

Enfants de plus de 10 ans

50 à 100 mg une fois par jour (dose lue directement sur la pipette graduée).

- Prévention de l'anémie par carence en fer chez la femme enceinte

50 mg une fois par jour (dose lue directement sur la pipette graduée).

Mode d'administration

Voie orale

- 1) Utiliser toujours la pipette fournie dans la boîte, prélever la solution jusqu'à la graduation la plus proche du dosage prescrit (graduation tous les 10 mg).
- 2) Après avoir été dilué dans un ½ verre d'eau, le médicament doit être administré immédiatement.
- 3) Le médicament doit être pris quelque temps avant ou après les repas et les produits laitiers.
- 4) Après chaque utilisation, le flacon doit être fermé, la pipette doit être rincée abondamment à l'eau du robinet et la laisser sécher sur un morceau de papier absorbant. Ensuite, remettez la pipette dans sa boîte et placez-la hors de portée et de vue des enfants. La pipette ne doit jamais être laissée dans un endroit différent de la boîte ou de la notice.

Durée de traitement

Anémie ferriprive

La durée du traitement doit être suffisante pour corriger l'anémie et/ou reconstituer les réserves de fer. Le traitement peut durer au moins 3 à 6 mois, selon le niveau de déplétion en fer, et peut éventuellement être prolongé si la cause de l'anémie n'est pas contrôlée.

Prévention de l'anémie ferriprive chez la femme enceinte

50 mg une fois par jour pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème mois).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Surcharge de fer, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie due à une déficience de la moelle osseuse.

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 comprendre la correction de l'anémie (Hb, MCV) et la restauration des réserves en fer (ferritine sérique, récepteur de la transferrine sérique et coefficient de saturation de la transferrine).

Mises en garde spéciales

- L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement par le fer.
- Le traitement par le fer doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement de la cause.
- Des inhalations accidentelles lors de l'administration de la solution buvable à base de sulfate de fer peut provoquer des granulomes, des lésions et une nécrose de la muqueuse bronchique pouvant entraîner toux, hémoptysie, bronchosténose et /ou infection pulmonaire (même si l'inhalation a eu lieu plusieurs jours à plusieurs mois avant l'apparition de ces symptômes). Les patients âgés et ceux ayant des difficultés à avaler sont particulièrement à risque d'inhalation. Les patients doivent consulter un médecin en cas de suspicion d'inhalation.
- D'après les données de la littérature, une pigmentation brun-noire de la muqueuse gastro-intestinale (pseudomélanose/mélanose) a été observée chez de rares patients âgés recevant une supplémentation en fer et souffrant d'une insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension. 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).
- Tardysol ne doit pas être pris si les patients reçoivent également des injections de fer (voir section 4.).
- Tardysol contient du sorbitol (E420). Le sorbitol (E420) est une source de fructose. Les patients présentant une intolérance à certains sucres ou chez qui on a diagnostiqué une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare entraînant une malabsorption du fructose, ne doivent pas prendre ce médicament.
- Tardysol contient moins de 1 mmol de sodium (23mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

- Tardysol contient 12 mg de propylène glycol (E1520) par ml.

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

Associations non-recommandées

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 transferrine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Bisphosphonates

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des bisphosphonates en raison de la formation de complexes mal absorbés. Si les deux médicaments sont pris simultanément, l'administration des deux médicaments doit avoir lieu à au moins 2 heures d'intervalle.

Cyclines (administration orale) - tétracyclines et dérivés de tétracyclines

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des cyclines et du fer en raison de la formation de complexes mal absorbés. Si les deux médicaments sont pris simultanément, l'administration des deux médicaments doit avoir lieu à au moins 2 heures d'intervalle.

Fluoroquinolones

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des fluoroquinolones en raison de la formation de complexes mal absorbés. Si les deux médicaments sont pris simultanément, ils doivent être administrés à au moins deux heures d'intervalle.

Méthylidopa/Lévodopa/Carbidopa

Diminution de l'absorption gastro-intestinale des dérivés de la dopa en raison de la formation de complexes mal absorbés. Si les deux médicaments sont pris simultanément, il convient de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre chaque administration du médicament.

Pénicillamine

Réduction de l'absorption gastro-intestinale de la pénicillamine en raison de la formation de complexes mal absorbés. Augmentation du risque de toxicité de la D-pénicillamine en cas d'interruption du traitement par le sulfate de fer. Si les deux médicaments sont pris simultanément, ils doivent être administrés à au moins deux heures d'intervalle.

Hormones thyroïdiennes (telles que lévothyroxine, liothyronine)

Réduction de l'absorption gastro-intestinale de la thyroxine en raison de la formation de complexes mal absorbés entraînant une hypothyroïdisme. Si les deux médicaments sont pris simultanément, ils doivent être administrés à au moins deux heures d'intervalle.

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

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des sels de fer. En cas de prise simultanée des deux médicaments, attendre au moins 2 heures entre chaque administration.

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 prise de cholestyramine.

Calcium/Zinc/Strontium

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

Réduction de l'absorption gastro-intestinale du zinc et du strontium par les sels de fer.

Si les deux médicaments sont pris simultanément, l'administration de chaque médicament doit avoir lieu à au moins 2 heures d'intervalle.

Inhibiteurs de l'intégrase (tels que bictegravir, dolutegravir, elvitegravir et raltegravir, ...)

Réduction de l'absorption gastro-intestinale des inhibiteurs de l'intégrase. Si les deux médicaments sont pris simultanément, attendre au moins 2 heures entre chaque administration.
Diminution de deux tiers de l'absorption gastro-intestinale du bictégravir si les deux produits sont administrés simultanément ou à jeun. Le bictégravir doit être administré au moins 2 heures avant les sels de fer ou pris avec de la nourriture.

Trientine

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

Entacapone

Réduction de l'absorption gastro-intestinale de l'entacapone et des sels de fer en raison de la formation de complexes mal absorbés. En cas de prise simultanée des deux médicaments, l'administration de chaque médicament doit être espacée d'au moins 2 heures.

Associations à prendre en compte

Acide acetohydroxamique

Diminution de l'absorption digestive de ces deux médicaments.

Autres 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. Un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre la prise de sels de fer et ces aliments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de fer au 1er trimestre de grossesse mais aucune malformation n'a été signalé dans la littérature.

Les études animales n'indiquent pas de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Au cours des deuxième et troisième trimestres, de nombreuses données bibliographiques sont disponibles chez les femmes enceintes (plus de 1000 grossesses) et n'indiquent pas de toxicité fœtale/néonatale. Les données issues d'études cliniques ne montrent pas l'impact de la supplémentation en fer au cours de la grossesse sur le poids de naissance, la prématurité et le décès néonatal.

Tardysol peut être utilisé pendant la grossesse si cela est cliniquement 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.

Tardysol peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données humaines sur l'utilisation du fer sur la fertilité.

Les études animales n'indiquent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle (voir rubrique 5.3).

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

Tardysol 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 durant les études cliniques (7 études comptabilisant au total 1051 patients dont 649 patients sous Tardyferon comprimés), et pour lesquels le lien de causalité ne peut pas être exclu avec le produit.

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

CLASSE SYSTÈME D'ORGANES	DE	Termes préférentiels MedDRA		
		Fréquence		
		Fréquent	Peu fréquent	Indéterminée
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Œdème laryngé	
Affections gastro-intestinales		Constipation Diarrhée Distension abdominale Défecations décolorées Nausée	Fèces anormales Dyspepsie Vomissement Gastrite	Dyschromie dentaire Mélanose gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous cutané			Prurit Rash érythémateux	Urticaire

Déclaration des effets indésirables suspects

La déclaration des effets indésirables suspects 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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage avec le fer ont été rapportés, en particulier chez l'enfant. Le risque de 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 évolue en 5 phases symptomatiques successives :

- Une phase gastro-intestinale 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 sans symptômes cliniques 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.

Gestion

Le traitement doit être mis en place 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.
- 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: préparations anti-anémiques , préparations de fer, Code ATC: B03AA07

Le fer est un nutriment 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 d'électrons.

Mécanisme d'action

Tardysol contient du fer sous forme de sulfate ferreux stable.

Cette solution est conçue pour délivrer du fer, atome central de l'hème. Il est un constituant de l'hémoglobine et aussi essentiel pour l'érythropoïèse. Le fer est utilisable par les protéines de l'organisme assurant le transport, le stockage et l'utilisation du fer (respectivement la transferrine, la ferritine et l'hémoglobine).

Effets pharmacodynamiques

Le fer est un constituant physiologique de l'organisme présent dans de nombreux organes et impliqué dans plusieurs fonctions physiologiques (synthèse de l'hémoglobine, de la myoglobine et substrats dans certaines réactions enzymatiques).

En cas de carence en fer, ce fonctionnement est perturbé. La reconstitution des réserves de fer par traitement oral permet de normaliser ces fonctions physiologiques.

Efficacité et sécurité clinique

Les études cliniques ont montré que la réponse hématologique et la restauration des réserves de fer étaient satisfaites par administration de fer par voie orale

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'absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées et baisse quand les réserves en fer sont suffisantes.

La prise de certains aliments ou l'administration concomitante de certains médicaments peut interférer avec l'absorption (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

Aucun mécanisme d'excrétion actif 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.

Population pédiatrique

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol liquide (non cristallisé) (E420)

Arôme orange*

Acide sulfurique

Propionate de sodium

Saccharine sodique

Eau purifiée

*Composition de l'arôme orange : acétaldéhyde, octanal, nonanal, decanal, butyrate d'éthyle, citronellal, eau, citral, linalool, huile essentielle d'orange, propylène glycol (E1520).

6.2 Incompatibilités

Aucune étude de compatibilité n'a été menée.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après première ouverture : deux mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Conserver le flacon et la pipette graduée ensemble dans la boîte entre chaque utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

90 ml de solution buvable dans un flacon en verre ambré (type III) fermé par un bouchon sécurité-enfant. Conditionnement : un flacon.

Une pipette (PE) de 5 ml, graduée de 10 à 100 mg (graduation tous les 10 mg), est fournie pour l'administration orale.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pierre Fabre Médicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE662288

LU : 2023080184

- 0949174 (1*1flacon)

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

Date de première autorisation: 28 février 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024