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. Il est administré par voie orale.

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.
Un contrôle de l'efficacité n'est utile qu'après au moins 3 mois de traitement : il doit porter sur la correction de l'anémie (hémoghlobine (Hb), volume globulaire moyen (VGM)) et sur la restauration des réserves en fer (ferritine sérique, récepteur de la transferrine sérique et coefficient de saturation de la transferrine).

Mode d'administration
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

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Toutes les formes d'anémies autres que l'anémie ferriprive.
- Tout état caractérisé par une hypersidérémie

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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, des mélanoses gastro-intestinales ont été observées chez des patients âgés souffrant d'insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension, recevant plusieurs médicaments pour traiter ces pathologies et également supplémentés en fer pour leur anémie associée (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 sidérophylline), 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.

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.

Méthyldopa, 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.

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. Cependant, dans le contexte d'un médicament bien connu, une grande quantité de données bibliographiques est disponible sur les femmes enceintes (plus de 1000 résultats exposés) et n'indique ni toxicité malformative ni toxicité feto/néonatale. De plus, les études chez l'animal n'indiquent pas de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).
En conclusion, Tardyferon peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement
Les sels de fer sont excrétés dans le lait maternel, mais à des doses thérapeutiques, aucun effet sur le nouveau-né/bébé n'est anticipé.
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 (≥ 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), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes (classification MedDRA)	**Fréquent** (≥ 1/100 à <1/10)	**Peu fréquent** (≥ 1/1.000 à < 1/100)	**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Urticaire
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 oesophagienne, mélanose gastro-intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption érythémateuse	

* 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 oesophagiennes), 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.

Autres populations spéciales :
Des cas de mélanose gastro-intestinale ont été rapportés avec une fréquence inconnue dans la littérature chez des patients âgés atteints d'insuffisance rénale chronique ; diabète et/ou hypertension traités avec plusieurs médicaments pour ces maladies et traités pour leur anémie associée avec supplémentation en fer (voir rubrique 4.4).
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, Division Vigilance,

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable
e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Chez les enfants et les adultes, le risque de toxicité ferreuse commence à la dose de 20 mg de fer élémentaire par kg de poids corporel, mais il est plus haut à 60 mg de fer élémentaire par kg de poids corporel.

Les symptômes d'intoxication
Une intoxication classique par le fer survient en cinq phases cliniques : stade gastro-intestinal (incluant des signes d'irritation gastro-intestinale ou de nécrose des muqueuses gastro-intestinales avec, dans la majorité des cas, des douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée), stade quiescent, stade de choc et acidose métabolique, suivi d'insuffisance hépatique et rénale, le stade d'hépatotoxicité et le stade de l'obstruction intestinale.

Le diagnostic d'intoxication aiguë par le fer est basé sur des symptômes cliniques, une élévation du taux sérique de fer (environ 2 à 9 heures après l'exposition) et une radiographie abdominale (si des comprimés de fer ont été consommés).

Traitement de la toxicité aiguë du fer

Traitement symptomatique :

Surveillance attentive du patient, maintien de la respiration et de la circulation sanguine (équilibre des liquides et des électrolytes). Si nécessaire, des mesures anti-choc.

Décontamination gastro-intestinale :

La radiographie abdominale peut être réalisée pour confirmer la présence de comprimés de fer dans le tractus gastro-intestinal (estomac ou intestin grêle).

En cas d'utilisation d'une grande quantité de comprimés de fer (si le fer a été ingéré à plus de 20 mg/kg ou si elle est symptomatique) et seulement si l'ingestion a eu lieu moins d'une heure auparavant, il est possible d'enlever une partie du fer par décontamination gastro-intestinale qui devrait être fait seulement à l'hôpital :
• Induction du vomissement si le patient est conscient et coopératif (par exemple avec de l'eau savonneuse ou de l'eau salée tiède).
• Laxatif avec du macrogol ou de l'irrigation intestinale complète (IIC) est aussi possible (par exemple, une solution de lavage de polyéthylène glycol peut être administrée à raison de 15 à 40 ml/kg/h pendant 4 à 8 heures). Ils sont indiqués lorsque le taux de fer sérique continue d'augmenter malgré des vomissements efficaces.

Des radiographies abdominales après lavage doivent être réalisées pour rechercher d'autres comprimés de fer ou des fragments de comprimés de fer.

Attention : Les décontaminations gastro-intestinales sont possibles mais ne doivent pas être utilisées de manière routinière dans la prise en charge des intoxications par le fer.

Thérapie de chélation de fer :

En cas d'intoxication majeure, la thérapie de référence pour l'intoxication par le fer est la déféroxamine intraveineuse. Pour les informations détaillées, veuillez consulter le RCP de la déféroxamine.
Dimercaprol est contre-indiqué en cas d'intoxication par le fer.

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 ($FeSO_4$) 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 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.
Elimination
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 RENOUVELLEMENT 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

01/2022
Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 02/2022
1/6