

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TARDYFERON 20 mg/mL ENFANTS ET ADULTES, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate ferreux heptahydraté 99,56 mg

(correspondant à 20,00 mg de fer élément).

Pour 1 mL de solution.

Excipients à effet notoire (pour 1 mL) : sorbitol (E420) (360mg), sodium (moins de 1 mmol (23 mg) c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium »).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution buvable de couleur jaune à orange.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie par carence martiale.

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

TARDYFERON 20 mg/mL ENFANTS ET ADULTES, solution buvable est indiqué chez les enfants âgés de plus de 2 ans et les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale réservée aux enfants de plus de 2 ans et aux adultes.

Posologie

1 mL de solution correspond à 20 mg de fer élément.

Traitement de l'anémie par carence martiale

Population adulte (y compris la femme enceinte)

50 à 100 mg/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/jour (dose lue directement sur la pipette graduée)
- 20 à 35 kg : 40 à 50 mg/jour (dose lue directement sur la pipette graduée)

Enfants de plus de 10 ans

50 à 100 mg/jour (dose lue directement sur la pipette graduée)

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

50 mg/jour (dose lue directement sur la pipette graduée)

Mode d'administration

- 1) La solution buvable doit être prélevée uniquement à l'aide de la pipette graduée fournie dans la boîte jusqu'à la graduation la plus proche du dosage prescrit (graduation tous les 10 mg).
- 2) Après dilution dans un ½ verre d'eau, le produit doit être administré immédiatement.
- 3) Le traitement est à prendre **à distance des repas et de produits lactés**.
- 4) Après chaque utilisation, refermer le flacon, bien rincer la pipette à l'eau de ville et la laisser sécher sur papier absorbant puis la ranger dans sa boîte dans un endroit inaccessible aux enfants. Ne jamais séparer la pipette de la boîte et de la notice.

Durée de traitement

Anémie par carence martiale

La durée de traitement doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer. En fonction de la déplétion des réserves, le traitement peut durer au moins 3 à 6 mois, et peut éventuellement être prolongé 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 (Hb, MCV) et sur la restauration des stocks de fer (ferritine sérique, récepteur de la transferrine sérique et coefficient de saturation de la transferrine).

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

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Surcharge martiale, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- 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.
- TARDYFERON 20 mg/mL ENFANTS ET ADULTES solution buvable contient du sorbitol. Le sorbitol est une source de fructose. Son utilisation est déconseillée chez les patients intolérants à certains sucres ou présentant une intolérance héréditaire au fructose diagnostiquée (IHF), maladie génétique rare entraînant une malabsorption du fructose.
- TARDYFERON 20mg/mL ENFANTS ET ADULTES, solution buvable contient moins de 1 mmol de sodium (23mg) par mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- 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 (pseudomélanoïdisme/mélanoïdisme) 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).
- L'association de TARDYFERON 20 mg/mL ENFANTS ET ADULTES solution buvable, est déconseillée avec des sels de fer par voie injectable (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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

Associations déconseillées

(voir en rubrique 4.4)

+ 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

+ BIPHOSPHONATES

Diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates par formation de complexes peu absorbés.

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

+ CALCIUM

Diminution de l'absorption digestive des sels de fer par le calcium.

Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium (voir rubrique 4.2)

+ 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).

+ 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).

+ FLUOROQUINOLONES

Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones.

Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (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).

+ INHIBITEURS D'INTÉGRASES (avec bictégravir, dolutégravir, elvitégravir et raltegravir)

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).

Avec le 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 avec les sels de fer mais en même temps qu'un repas.

+ LEVODOPA

Diminution de l'absorption digestive de la lévodopa. Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa et (plus de 2 heures si possible).

+ METHYLDOPA

Diminution de l'absorption digestive de la méthildopa (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la méthildopa (plus de deux heures, si possible).

+ PENICILLAMINE

Diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine.

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

+ TOPIQUES GASTROINTESTINAUX, ANTIACIDES, ADSORBANTS

Diminution de l'absorption de certains autres médicaments ingérés simultanément. Prendre les topiques ou antiacides, adsorbants à distance de ces substances (plus de 2 heures, si possible).

+ TRIENTINE

Diminution des concentrations de fer sérique. Prendre la trientine à distance des sels de fer.

+ ZINC

Diminution de l'absorption digestive du zinc par les sels de fer

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

Associations à prendre en compte

+ ACIDE ACETOHYDROXAMIQUE

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de fer au 1er trimestre de grossesse permettant d'évaluer le risque malformatif.

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.

Les études animales n'indiquent pas de toxicité sur la reproduction (voir section 5.3).

En conséquence, l'utilisation des sels de fer ne sera envisagée au cours de la grossesse que 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 20 mg/mL ENFANTS ET ADULTES, solution buvable 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 20 mg/mL ENFANTS ET ADULTES, solution buvable 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 TARDYFÉRON comprimé), durant l'expérience post-marketing 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 classification de systèmes d'organes MeDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

	Fréquent ($\geq 1/100$ < $1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ < $1/100$)	Fréquence Indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Oedème laryngé	

Affections gastro-intestinales	Constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, Altération de la couleur des fèces, Nausée	Fèces anormales, dyspepsie, vomissement, gastrite	Dyschromie dentaire, Mélanose gastro-intestinale
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit, éruption érythémateuse	

Autres Populations particulières :

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 (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 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 : www.signalement-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 toxicité lié à un surdosage commence à la dose de fer élémentaire de 20 mg/ kg et augmente à partir de 60 mg/kg.

Une intoxication au fer évolue 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 (hématomèse, 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.

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.

- -*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 ANTI-ANEMIQUES, code ATC : B03AA07 ; Apport de fer ferreux.

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

TARDYFERON 20 mg/mL ENFANTS ET ADULTES solution buvable 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

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

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.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sorbitol liquide (non cristallisé)

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

Un flacon de 90 mL, enfants et adultes, en verre ambré (type III) fermé par un bouchon sécurité-enfant.

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 et de manipulation

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

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 MARCHÉ

- 34009 300 576 4 3 : 90 mL en flacon (verre brun) avec pipette doseuse (PE) de 5 mL.

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

Date de première autorisation : 20 Juin 2016.

Date du dernier renouvellement : 20 Juin 2021.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10 février 2022.

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.