ANSM - Mis à jour le : 30/01/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TARDYFERON B9, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fer..... 50,0000 mg
Sous forme de sulfate ferreux desséché ..... (154,530 mg)
Acide folique (exprimé en anhydre)..... 0,3500 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé rose saumon.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré.
Ne doit pas être utilisé dans la prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (spina bifida...).
TARDYFERON B9, comprimé pelliculé est indiqué seulement chez la femme enceinte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

1 comprimé par jour correspondant à 50 mg de fer élément et 350 µg d'acide folique.

Durée du traitement

Pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème 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 contenant du sulfate de fer peut provoquer une nécrose de la muqueuse bronchique pouvant entrainer 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 propre à chaque 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 gastro-intestinales (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

LIEES AU FER :

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.

- **Bisphosphonates**

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).

- **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).

- **Méthyldopa, Levodopa**

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

Prendre les sels de fer à distance de la méthyldopa, lévodopa (plus de 2 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).

- **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 strontium (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 des 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 le 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.

En raison de la présence d’acide folique, il existe d’autres associations faisant l'objet de précautions d’emploi

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

- **Anticonvulsivants** : Phénobarbital, primidone, phénytoïne, fosphénytoïne

Diminution des concentrations plasmatiques de l’anticonvulsivant, par augmentation de son métabolisme hépatique dont l’acide folique représente un des cofacteurs.
Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de l’anticonvulsivant et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à une supplémentation en fer et en acide folique 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 et en acide folique au cours de la grossesse sur le poids de naissance, la prématurité et le décès néonatal.

En conséquence, TARDYFERON B9 peut être utilisée 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. L'acide folique est excrété dans le lait maternel. Aucun effet n'a été observé chez le nouveau-né/nourrisson des mères traitées.

TARDYFERON B9 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 B9 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), indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Fréquence indéterminée**
	(? 1/100 1/10)	(? 1/1 000 1/100)	(ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité Réaction anaphylactique

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	*Lésionsde l'œsophage *Ulcération de l'œsophage **Dyschromie dentaire **Ulcération buccale Mélanose gastro-intestinale (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	Angio-œdème Urticaire Dermatite allergique

*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 (ulcération œsophagienne), des granulomes bronchiques et/ou des nécroses bronchiques pouvant entrainer des sténoses bronchiques en cas de d'inhalation 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 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 (hématémèse, méléna) pouvant évoluer vers une nécrose.

- Une phase de latence clinique avec une 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.

La quantité d'acide folique contenu dans TARDYFERON B9 ne présente pas de risques concernant un surdosage de cette molécule.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PREPARATIONS ANTIANEMIQUES – PREPARATIONS A BASE DE FER - Fer en combinaison avec de l'acide folique, code ATC : B03AD03.

Apport de fer et d'acide folique.

LIEES AU FER :

Le fer est un nutriment minéral essentiel qui présente un rôle physiologique clé 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, constituant de l'hémoglobine et est aussi essentiel pour l'érythropoïèse.

Effets pharmacodynamiques

Le fer se distingue des autres minéraux : son équilibre dans le corps humain est régulé seulement par son absorption du fait de l'absence de mécanisme physiologique d'excrétion. L'absorption du sulfate ferreux (FeSO4) est réalisée par le transporteur du fer (DMT1) dans la partie proximale de l'intestin grêle (duodénum et proximal jéjunum).

LIEES A L'ACIDE FOLIQUE :

Mécanisme d'action :

L'acide folique (folates) agit comme co-enzymes dans les transferts d'atomes de carbone de la biosynthèse des nucléotides puriniques et les acides dexothymidiques essentiels pour la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

En général la croissance et la multiplication des cellules requièrent un apport important d'acide folique (folate) : tissus du système nerveux et globules rouges.

Effets pharmacodynamiques

Le corps humain ne peut synthétiser de l'acide folique, de ce fait, les apports proviennent essentiellement de l'alimentation. L'acide folique présente une absorption rapide dans l'intestin en raison de sa biodisponibilité plus importante que les folates naturels.

Efficacité et sécurité clinique

Un essai clinique monocentrique prospectif randomisé versus placebo incluant 131 femmes enceintes a été réalisé afin d'évaluer les effets de l'association fer et acide folique sur les paramètres biologiques de la femme enceinte. Cet essai a montré que la supplémentation en fer et en acide folique permet de limiter la détérioration des paramètres biologiques du fer (hémoglobinémie et ferritinémie) et de l'acide folique (folate érythrocytaire et folate sérique) au moment de l'accouchement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LIEES AU FER :

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.

L’absorption du fer peut être modifiée par la prise concomitante de certains aliments, boissons ou lors de la coadministration 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

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

L’excrétion moyenne de fer chez le sujet sain est estimée à 0,8-1mg/ 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’excès de fer provenant de la digestion est principalement éliminé par les selles.

LIEES A L’ACIDE FOLIQUE :

Absorption

L’acide folique (folates) est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal, essentiellement dans la partie proximale de l’intestin grêle.

Distribution :

Les folates sont distribués dans tout le corps. Le principal site de stockage des folates est le foie ; ils sont également concentrés dans le liquide céphalorachidien. Les folates sont distribués dans le lait maternel.

Biotransformation :

Les folates sont transformés en une forme métabolique active : Le 5-méthyltetrahydrofolate (5MTHF), dans le plasma et dans le foie. Les métabolites des folates entrent dans la circulation entéro-hépatique.

Elimination :

Les métabolites des folates sont éliminés dans l’urine et les folates en excès sont sécrétés inchangés dans l’urine.

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 aux doses recommandées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

Enrobage : sepifilm LP010*, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), 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

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination

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 329 181 9 5: 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.