



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
23 JUIN 2021

sulfate ferreux

TARDYFERON 50 mg et 80 mg, comprimé pelliculé
TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé

sulfate ferreux + acide ascorbique

FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé
TIMOFEROL, gélule

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- dans le traitement de l'anémie par carence martiale,
- dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Place des sulfates ferreux oraux dans la stratégie thérapeutique

Les spécialités orales à base de sulfate ferreux TARDYFERON comprimé pelliculé (sulfate ferreux), FERRO-GRAD VITAMINE C 500 comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique), TIMOFEROL 50 mg comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) sont des traitements de première intention dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale, de même que dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

Compte tenu des rares risques associés à l'inhalation de comprimés ou gélules contenant du sulfate ferreux (nécrose de la muqueuse bronchique, toux, hémoptysie, sténose bronchique et/ou infection pulmonaire), le recours à une autre forme pharmaceutique est néanmoins recommandé chez les patients âgés et ceux présentant des troubles de la déglutition. Chez ces patients, selon le contexte clinique, les alternatives remboursables sont les formes liquides et les formes intraveineuses.

Dans le cas des troubles de la déglutition fréquents dans les phases tardives des maladies à évolution démentielles, qu'elles soient neurodégénératives ou d'origine vasculaire, les préparations injectables sont l'alternative à privilégier.

En cas de suspicion d'inhalation, il est recommandé qu'un bilan clinique soit réalisé rapidement, tout particulièrement chez la personne âgée.

TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission suite à l'harmonisation européenne des RCP des spécialités orales à base de sulfate ferreux.
Indication concernée	« Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré. TARDYFERON 50 mg est uniquement indiqué chez les femmes enceintes. »
SMR	IMPORTANT dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
ISP	TARDYFERON 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention dans la prévention de la carence martiale de la femme enceinte, <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission suite à l'harmonisation européenne des RCP des spécialités orales à base de sulfate ferreux.
Indications concernées	« Traitement curatif de l'anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré. TARDYFERON est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans. »
SMR	IMPORTANT dans : <ul style="list-style-type: none">- le traitement curatif de l'anémie par carence martiale,- le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
ISP	TARDYFERON 80 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement curatif de première intention de l'anémie par carence martiale, de même que dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées). Compte tenu des rares risques associés à l'inhalation de comprimés ou gélules contenant du sulfate ferreux (nécrose de la muqueuse bronchique, toux, hémoptysie, sténose bronchique et/ou infection pulmonaire), le recours à une autre forme pharmaceutique est néanmoins recommandé chez les patients âgés et ceux présentant des troubles de la déglutition. Chez ces patients, selon le contexte clinique, les alternatives remboursables sont les formes liquides et les formes intraveineuses. Dans le cas des troubles de la déglutition fréquents dans les phases tardives des maladies à évolution démentielles, qu'elles soient neurodégénératives ou d'origine vasculaire, les préparations injectables sont l'alternative à privilégier. En cas de suspicion d'inhalation, il est recommandé qu'un bilan clinique soit réalisé rapidement, tout particulièrement chez la personne âgée.

FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission suite à l'harmonisation européenne des RCP des spécialités orales à base de sulfate ferreux.
-------------------	---

Indications concernées	« Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte. »
SMR	IMPORTANT dans : <ul style="list-style-type: none"> - le traitement curatif de l'anémie par carence martiale, - le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
ISP	FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement curatif de première intention de l'anémie par carence martiale, de même que dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées). Compte tenu des rares risques associés à l'inhalation de comprimés ou gélules contenant du sulfate ferreux (nécrose de la muqueuse bronchique, toux, hémoptysie, sténose bronchique et/ou infection pulmonaire), le recours à une autre forme pharmaceutique est néanmoins recommandé chez les patients âgés et ceux présentant des troubles de la déglutition. Chez ces patients, selon le contexte clinique, les alternatives remboursables sont les formes liquides et les formes intraveineuses. Dans le cas des troubles de la déglutition fréquents dans les phases tardives des maladies à évolution démentielles, qu'elles soient neurodégénératives ou d'origine vasculaire, les préparations injectables sont l'alternative à privilégier. En cas de suspicion d'inhalation, il est recommandé qu'un bilan clinique soit réalisé rapidement, tout particulièrement chez la personne âgée.

TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission suite à l'harmonisation européenne des RCP des spécialités orales à base de sulfate ferreux.
Indications concernées	« Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte. »
SMR	IMPORTANT dans : <ul style="list-style-type: none"> - le traitement curatif de l'anémie par carence martiale, - le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
ISP	TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement curatif de première intention de l'anémie par carence martiale, de même que dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées). Compte tenu des rares risques associés à l'inhalation de comprimés ou gélules contenant du sulfate ferreux (nécrose de la muqueuse bronchique, toux, hémoptysie, sténose bronchique et/ou infection pulmonaire), le recours à une autre forme pharmaceutique est néanmoins recommandé chez les patients âgés et ceux présentant des troubles de la déglutition. Chez ces patients, selon le contexte clinique, les alternatives remboursables sont les formes liquides et les formes intraveineuses.

Dans le cas des troubles de la déglutition fréquents dans les phases tardives des maladies à évolution démentielles, qu'elles soient neurodégénératives ou d'origine vasculaire, les préparations injectables sont l'alternative à privilégier. En cas de suspicion d'inhalation, il est recommandé qu'un bilan clinique soit réalisé rapidement, tout particulièrement chez la personne âgée.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation du service médical rendu et de la place dans la stratégie thérapeutique, à la demande de la Commission, des spécialités orales à base de sulfate ferreux TARDYFERON 50 mg et 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux), FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique), TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique¹) indiquées dans :

- le traitement curatif de l'anémie par carence martiale (à l'exception de TARDYFERON 50 mg (sulfate ferreux)),
- et le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

Cette réévaluation fait suite à l'harmonisation européenne² des RCP des spécialités orales à base de sulfate ferreux (excepté les préparations liquides) quant au risque de sténose bronchique associé à la dysphagie, en raison du risque d'inhalation des comprimés. Cette procédure a entraîné l'obligation d'ajouter au RCP de ces trois spécialités :

- la sténose bronchique comme effet indésirable,
- une mise en garde pour les patients âgés et ceux présentant des troubles de la déglutition, chez qui l'utilisation d'autres formulations doit désormais être envisagée (cf. rubrique 7.3.1.1 du présent avis).

A noter que les spécialités contenant un sel de fer autre que le sulfate ferreux n'ont pas été concernées par cette procédure d'harmonisation.

Cette procédure a été initiée à la suite d'une demande de variation de l'un des titulaires d'AMM de sulfate ferreux oral auprès de l'Agence norvégienne pour inclure dans le RCP le risque de bronchosténose potentiellement grave après aspiration de comprimé, associé à la dysphagie. L'hypothèse serait que la bronchosténose soit le résultat de l'oxydation du sulfate ferreux formant des radicaux libres se concentrant dans la muqueuse et pouvant provoquer des lésions de la muqueuse bronchique telles qu'une inflammation locale, des érosions, des ulcérations et une progression vers une nécrose pouvant conduire à la sténose.

Dans ses derniers avis (renouvellement d'inscription de TARDYFERON 80 mg et de FERO-GRAD VITAMINE C de 2013^{3,4}, de TIMOFEROL de 2019⁵ et inscription de TARDYFERON 50 mg de 2016⁶), la Commission a considéré que le service médical rendu par ces spécialités était important :

- dans le traitement de l'anémie par carence martiale,
- et dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

¹ Malgré un dosage identique de 30 mg d'acide ascorbique pour les 2 spécialités, l'acide ascorbique a été classé par l'ANSM en principe actif en 1997 lors de l'AMM de TIMOFEROL, gélule mais en excipient en 2014 lors de l'AMM de TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé. En effet, en 2014, l'ANSM a considéré que la dose de 30 mg d'acide ascorbique ne correspondait pas aux doses thérapeutiques usuelles en tant que vitamine (500 à 1000 mg) mais correspondait à une dose d'excipient.

² CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures). Harmonised warning for ferrous sulfate-containing medicinal products on dysphagia and related bronchostenosis due to risk of aspiration. 2018. Disponible sur :

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/CMDh_375_2018_Rev1_05_2018_clean.pdf (consulté en ligne le 21 avril 2021).

³ Avis de la Commission FERO-GRAD VITAMINE C 500 du 09 janvier 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12407_FEROGRAD_VITC_09012013_Avis1_CT12407_RI_PIS.pdf (consulté en ligne le 22 avril 2021).

⁴ Avis de la Commission TARDYFERON 80 mg du 23 janvier 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12711_TARDYFERON_80MG_23012013_CT12711_Avis1_PIS_RI.pdf (consulté en ligne le 22 avril 2021).

⁵ Avis de la Commission TIMOFEROL du 22 mai 2019 : Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17616_TIMOFEROL_PIS_RI_Avis1_CT17616.pdf (consulté en ligne le 22 avril 2021).

⁶ Avis de transparence de la spécialité TARDYFERON 50 mg du 11 mai 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14974_TARDYFERON_PIS_INS_Avis2_CT14974.pdf (consulté en ligne le 20 avril 2021).

A noter que cette restriction du périmètre de remboursement chez la femme enceinte, recommandée par la Commission en 2013, est commune aux différentes spécialités à base de fer, quelque soit le sel de fer⁷.

Les recommandations internationales^{8,9} maintiennent le fer administré par voie orale comme traitement de première intention de l'anémie par carence martiale, y compris chez la personne âgée.

02 INDICATIONS

► **FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) ; TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique)**

- « Anémie par carence martiale.
- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte ».

► **TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)**

« TARDYFERON est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.

- Traitement curatif de l'anémie par carence martiale.
- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré ».

► **TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)**

« Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.

TARDYFERON 50 mg est uniquement indiqué chez les femmes enceintes ».

03 POSOLOGIE

► **TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)**

« TARDYFERON 50 mg est uniquement indiqué chez les femmes enceintes.

Voie orale.

1 comprimé (équivalent à 50 mg de fer Fe²⁺) par jour pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois). »

► **TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)**

« TARDYFERON est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Voie orale.

Traitement curatif :

Enfant de 6 à 10 ans : 1 comprimé (équivalent à 80 mg de Fe²⁺) par jour.

Enfant à partir de 10 ans et adultes : 1 à 2 comprimés (équivalent à 80-160 mg de Fe²⁺) par jour.

Durée du traitement :

Elle doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer chez l'adulte.

Anémie par carence martiale : 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves, éventuellement prolongé si la cause de l'anémie n'est pas contrôlée.

⁷ Avis de transparence de janvier et juillet 2013 relatifs à ASCOFER 33 mg gélule, FUMAFER 66 mg comprimé pelliculé, INOFER 100 mg comprimé pelliculé, FERROSTRANE 0,68 pour cent sirop et TARDYFERON 80 mg comprimé enrobé. Disponibles sur : www.has-sante.fr/

⁸ Goddard A.F., et al. (on behalf of the British Society of Gastroenterology). Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut;60(10):1309-16. 2011.

⁹ WHO. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. 1989.

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

Traitement préventif :

Femme enceinte : 1 comprimé (équivalent à 80 mg de Fe 2+) par jour ou tous les 2 jours pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème mois). »

► **FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique)**

« RESERVE A L'ADULTE

Traitement curatif :

CHEZ L'ADULTE :

100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 1 à 2 comprimés par jour.

Traitement préventif :

CHEZ LA FEMME ENCEINTE : en moyenne 1 comprimé par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème mois).

Durée du traitement :

Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg. »

► **TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique)**

« Traitement curatif :

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 2 à 4 gélules par jour.

Traitement préventif :

- Chez la femme enceinte : 50 mg par jour soit 1 gélule par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème mois). »

► **TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux)**

« Traitement curatif :

- Enfant de plus de 6 ans : 50 mg de fer par jour, soit 1 comprimé par jour.
- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 100 à 200 mg de fer par jour, soit 2 à 4 comprimés par jour.

Traitement préventif :

- Femme enceinte : 50 mg soit 1 comprimé par jour pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (soit à partir du 4ème mois). »

04 BESOIN MEDICAL

► **Traitement de l'anémie par carence martiale**

Au sein de la population générale adulte, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini l'anémie par une concentration en hémoglobine inférieure à 13,0 g/dl chez l'homme et inférieure à 12,0 g/dl chez la femme¹⁰. Ces valeurs restent utilisables chez le sujet âgé : il n'y a pas de diminution de l'érythropoïèse avec l'âge¹¹.

¹⁰ World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. 2001.

¹¹ Pautas E., et al. Anémie du sujet âgé. Encycl Méd Chir Traité de médecine AKOS;3- 1128. 2004.

La carence martiale est la première cause d'anémie carencielle dans le monde, et atteint en particulier les enfants¹² et les femmes en âge de procréer^{10,13}.

La carence martiale résulte d'une balance négative prolongée du métabolisme du fer, par :

- L'insuffisance d'apports alimentaires ou une malabsorption digestive (comme dans la maladie coéliqua ou une gastrectomie),
- L'augmentation des besoins (croissance, grossesse, grossesses rapprochées, régimes inappropriés, dons du sang, etc.),
- Les pertes sanguines exagérées (gynécologiques ou digestives) non compensées par l'absorption digestive du fer. Les causes les plus fréquentes chez la femme sont les métrorragies et les ménorragies, en l'absence de saignement gynécologique, et chez l'homme, les causes sont digestives (hémorroïdes, hernies hiatales, gastrites hémorragiques, ulcères gastroduodénaux, varices œsophagiennes, rectocolite hémorragique, angiodyplasies intestinales, polypes coliques et cancers gastrointestinaux).

La carence en fer se traduit d'abord par une diminution des réserves, donc par une diminution de la ferritine. L'épuisement des réserves est suivi de la baisse du taux de fer sérique et de l'augmentation compensatrice de la transferrine. Le rapport des deux (fer/transferrine), définissant le coefficient de saturation de la transferrine, diminue en conséquence et reflète l'insuffisance du transport du fer pour les cellules assurant l'érythropoïèse. Quand le fer délivré aux érythrocytes devient insuffisant pour l'érythropoïèse, on constate une diminution progressive de la synthèse de l'hémoglobine. En conséquence, les formes précurseur de l'hémoglobine (protoporphyrine érythrocytaire et protoporphyrine Zinc) augmentent. L'expression membranaire des récepteurs de la transferrine augmente afin d'optimiser la captation du fer. Le contenu en hémoglobine est diminué dans chacune des formes des érythrocytes, alors que les divisions cellulaires sont maintenues. Les globules rouges produits contiennent donc de moins en moins d'hémoglobine (hypochromie), et sont de plus en plus petits (microcytose). La microcytose est définie par un volume globulaire moyen inférieur aux limites de la normale, en pratique à 80 µm. L'hypochromie est définie par un contenu corpusculaire moyen en hémoglobine inférieur à la normale, en pratique inférieur à 31%¹⁴. Ces anomalies ne sont pas immédiatement apparentes dans le sang, puisque ces globules rouges ne se substituent que progressivement aux globules rouges normaux (durée de vie des globules rouges est de 120 jours). Enfin, s'installe l'anémie typiquement microcytaire et hypochrome.

Le tableau biologique théorique d'une anémie par carence martiale (ou ferriprive) associe donc :

- en termes de marqueurs hématologiques : une anémie microcytaire et hypochrome, des réticulocytes bas, une teneur en hémoglobine des réticulocytes diminuée, un pourcentage de cellules hypochromiques et un taux de protoporphyrines augmentés. Ces derniers dosages ne sont pas d'usage courant en France,
- en termes de marqueur du métabolisme du fer : une ferritine basse, un fer sérique bas, une transferrine ou une capacité de fixation de la transferrine augmentée, un coefficient de saturation de la transferrine très abaissé, des récepteurs solubles de la transferrine augmentés.

L'examen biologique à réaliser pour l'exploration d'une carence martiale, en plus de l'hémogramme réalisé préalablement, est le dosage de la ferritine sérique, marqueur du diagnostic d'une carence en fer. Une ferritine abaissée confirme le diagnostic d'une carence en fer¹⁵.

L'examen clinique révèle des signes non spécifiques : pâleur, fatigue, essoufflements à l'effort, associés à des altérations plus spécifiques comme des troubles des phanères, des fissures des commissures labiales, une glossite et une possible modification du goût.

¹² Bourrillon A., et al. Anémie en pédiatrie. In: Bourrillon A, Chouraqui JP, Dehan M, Lechevallier J, Chantepie A, Job-Deslandre C, et al., ed. Pédiatrie pour le praticien. 5e éd. Paris: Masson; p. 373-380. 2008.

¹³ CNGOF. Prise en charge des ménométrorragies en préménopause. Recommandations pour la pratique clinique. 2008.

¹⁴ Lévy J.P., et al. Hématologie et transfusion. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.

¹⁵ HAS. Rapport d'évaluation - Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. 2011.

Le traitement de l'anémie par carence martiale repose sur le traitement étiologique et sur une supplémentation en fer prolongée (de 3 à 6 mois).

► **Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte**

Chez la femme enceinte, compte-tenu de l'hémodilution induite par la grossesse, les seuils de définition de l'anémie sont différents. L'OMS a ainsi défini l'anémie de la femme enceinte par une concentration en hémoglobine inférieure à 11,0 g/dl pour les premier et troisième trimestres de grossesse et à 10,5 g/dl pour le deuxième trimestre de grossesse¹¹. L'anémie est dite sévère si le taux d'hémoglobine est inférieur à 7 g/dl¹⁶.

L'anémie ferriprive est la première cause d'anémie chez la femme enceinte, elle représente plus de 90% des anémies de la grossesse¹⁷. Au cours de la grossesse, les besoins en fer sont augmentés secondairement à l'augmentation de la masse érythrocytaire, à la croissance fœtale et au développement placentaire. Parallèlement, il existe un mécanisme d'adaptation maternel avec l'augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer alimentaire¹⁸.

Le tableau biologique est marqué par une anémie microcytaire, hypochrome et non régénérative¹⁸. L'anémie est, en général, associée à un taux effondré de ferritine sérique, inférieur à 30 µg/L, qui pose le diagnostic de la carence martiale. Parmi les autres marqueurs de la carence martiale, on retrouve une augmentation de la capacité totale de fixation et des récepteurs solubles de la transferrine associée à une diminution de son coefficient de saturation et une baisse du fer sérique. Ces anomalies biologiques ne deviennent franches qu'au bout de plusieurs mois en l'absence de traitement.

Un recueil d'information dès le début de la grossesse doit permettre de repérer les femmes à risque de carence martiale et dès lors de proposer un hémogramme, avec un dosage de la ferritine sérique pour dépister l'anémie et/ou la carence martiale le plus tôt possible.

Chez la mère, les signes cliniques sont typiques des symptômes du syndrome anémique, comme ceux décrits précédemment. Chez l'enfant, on observe une corrélation entre l'anémie maternelle et une prématurité, un faible poids de naissance et parfois, une mortalité périnatale¹⁸.

Une supplémentation systématique en fer de la femme enceinte en vue de prévenir une carence martiale n'est actuellement pas recommandée^{18,19,20}. En revanche, il est recommandé de supplémenter toutes les patientes présentant une anémie par carence martiale avérée car cela participe à réduire le recours à la transfusion²⁰.

Dans les situations requérant une supplémentation martiale, y compris chez la personne âgée et chez la femme enceinte, celle-ci repose en première intention sur un traitement par voie orale. On dispose actuellement de différentes spécialités sous forme de comprimés, gélules, sirop ou solution buvable, à base de différents sels de fers (sulfate ferreux, fumarate ferreux, succinate ferreux, ascorbate ferreux et gluconate ferreux). La principale limite de ces traitements est leur mauvaise tolérance digestive, avec parmi les effets indésirables les plus fréquemment décrits des nausées, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation²¹.

¹⁶ Arlet J, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer : indications, limites et modalités. *Rev MedInterne*;34:26—31. 2013.

¹⁷ World Health Organization. Iron deficiency anemia, assessment prevention and control: a guide for program managers Geneva: WHO. 2001

¹⁸ Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*;40:185—200. 2011.

¹⁹ CNGOF. Recommandations pour la pratique professionnelles - Supplémentations au cours de la grossesse. 1997.

²⁰ Fournet-Fayard A., Lebreton A., Ruivard M., et. al. Prise en charge anténatale des patientes à risque d'hémorragie du post-partum (hors anomalies de l'insertion placentaire). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ; 6;43(10):951-965. 2014.

²¹ Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Abrégé d'hépatogastro-entérologie. 2^{ème} édition. Chapitre 32 : Item 297 – Anémie. 2012.

L'indication du fer intraveineux n'est justifiée que si l'administration orale n'est pas efficace ou ne peut pas être utilisée, comme par exemple en cas d'inflammation chronique ou pathologies affectant l'absorption intestinale du fer. Une transfusion sanguine peut éventuellement être nécessaire en cas d'hémoglobine très basse.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (multiples spécialités orales à base de fer). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements aussi efficaces mais mieux tolérés.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités orales à base de sulfate ferreux TARDYFERON 50 mg et 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux), TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux), TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique), et FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) sont les spécialités orales à base de fer indiquées en première intention dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale et/ou dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Sulfate ferreux						
TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) PIERRE FABRE	Oui	Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré. TARDYFERON 50 mg est uniquement indiqué chez les femmes enceintes. »	11/05/2016 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités déjà inscrites dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.	Oui
			23/06/2021 (réévaluation)	Important	Sans objet.	
TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) PIERRE FABRE	Oui	TARDYFERON 80 mg est indiqué chez les adultes et chez les enfants de plus de 6 ans. Traitement curatif de l'anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.	23/01/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
			23/06/2021 (réévaluation)	Important	Sans objet.	
FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) TEOFARMA	Oui	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.	09/01/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
			23/06/2021 (réévaluation)	Important	Sans objet.	
TIMOFEROL, gélule	Oui		22/05/2019 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

(sulfate ferreux + acide ascorbique) <i>ELERTE</i>			23/06/2021 (réévaluation)	Important	Sans objet.	
TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) <i>ELERTE</i>	Oui		22/05/2019 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
			23/06/2021 (réévaluation)	Important	Sans objet.	
Autres sels de fer						
ASCOFER 33 mg, gélule (ascorbate ferreux) <i>CEMAG CARE</i>	Oui	Anémie par carence martiale.	09/01/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
FUMAFER 66 mg, comprimé pelliculé (fumarate ferreux) <i>CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH</i>	Oui	Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.	09/01/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
INOFER, comprimé pelliculé (succinate ferreux) <i>LABORATOIRE X.O</i>	Oui		10/07/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
FERROSTRANE 0,68 %, sirop (ferédétate sodique) <i>TEOFARMA</i>	Non	FERROSTRANE est indiqué chez les adultes, les nourrissons, les enfants, les adolescents et les âgés. Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée, quand un apport alimentaire en fer suffisant ne peut être assuré.	09/01/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que la spécialités suivantes sous forme de solution buvable :

- TARDYFERON 20 mg/ml ENFANTS ET ADULTES, solution buvable (sulfate ferreux heptahydraté, laboratoire PIERRE FABRE) dispose d'une AMM dans le traitement de l'anémie par carence martiale et dans la prévention de l'anémie par carence en fer chez la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré,
- TOT'HEMA, solution buvable en ampoule (gluconate ferreux, manganèse, cuivre, laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL) dispose d'une AMM dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale de l'adulte, de l'enfant et du nourrisson et le traitement préventif et curatif de

- la carence martiale de la femme enceinte, du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée, quand un apport alimentaire en fer suffisant ne peut être assuré.

Ces spécialités n'ont pas été évaluées par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement par les laboratoires. Néanmoins, elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

A noter que des spécialités parentérales à base de fer peuvent être utilisées dans le traitement de l'anémie par carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées :

- MONOVER, 100 mg/ml, solution injectable/pour perfusion (fer isomaltoside),
- FERINJECT 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion (carboxymaltose ferrique),
- VENOFER 20 mg/ml, solution injectable (IV) (ferrique (oxyde) saccharose).

Ces spécialités n'étant pas des traitements recommandés en première intention dans le traitement de l'anémie par carence martiale et dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, elles ne sont donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités TARDYFERON 50 mg et 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux), TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux), TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) et FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) dans les indications de l'AMM faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus et les spécialités sous forme de solution buvable.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

06.1 TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

Date de l'avis	Avis du 24 mars 2021 (inscription listes sécurité sociale et collectivités nouvelle présentation en boîte de 90 comprimés).
Indication	Traitement curatif de l'anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.
SMR	Important : - dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale, - dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.
ASMR	ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite.

Date de l'avis	Avis du 23 janvier 2013 (renouvellement d'inscription).
Indication	Traitement curatif de l'anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.
SMR	Important : - dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale, - dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares,

	grossesses rapprochées) ayant une carence martiale objectivée et lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.
ASMR	Sans objet.

Date de l'avis	Avis du 11 mai 2011 (inscription liste collectivités présentation en boîte de 30).
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.
SMR	Important dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR	ASMR V.

Date de l'avis	Avis du 10 octobre 2007 (renouvellement d'inscription).
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.
SMR	Important dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.
ASMR	Sans objet.

06.2 TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

Date de l'avis	Avis du 11 mai 2016 (inscription listes sécurité sociale et collectivités).
Indication	Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.
SMR	Important dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.
ASMR	ASMR V par rapport aux spécialités déjà inscrites.

06.3 FERRO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique)

Date de l'avis	Avis du 09 janvier 2013 (renouvellement d'inscription)
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.
SMR	Important : - dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale,

	- dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées) ayant une carence martiale objectivée et lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.
ASMR	Sans objet.

Date de l'avis	Avis du 05 mars 2008 (renouvellement d'inscription)
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte
SMR	Important dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR	Sans objet.

Date de l'avis	Avis du 19 novembre 1999 (réévaluation du SMR)
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.
SMR	Important.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention.
ASMR	Sans objet.

Date de l'avis	Avis du 21 juillet 1999 (inscription)
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.
SMR	Important.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR	Sans objet.

06.4 TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique)

Date de l'avis	Avis du 22 mai 2019 (renouvellement d'inscription TIMOFEROL, gélule et TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé)
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.
SMR	Important : - dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale, - dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive

	(notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.
ASMR	Sans objet.

Date de l'avis	Avis du 11 mai 2016 (renouvellement d'inscription TIMOFEROL, gélule et inscription listes sécurité sociale et collectivités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé)
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.
SMR	Important : - dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale - dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.
ASMR	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites pour la spécialité TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé.

Date de l'avis	Avis du 18 mars 2009 (renouvellement d'inscription TIMOFEROL, gélule)
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.
SMR	Important dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR	Sans objet.

Date de l'avis	Avis du 24 mars 2004 (inscription listes sécurité sociale et collectivités TIMOFEROL, gélule)
Indication	Anémie par carence martiale. Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.
SMR	Important dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Parmi les données déposées par les laboratoires, seules celles non examinées précédemment par la Commission et jugées pertinentes dans le cadre de cette réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique des spécialités orales à base de sulfate ferreux, ont été prises en compte.

07.1 Efficacité

7.1.1 Traitement curatif de l'anémie par carence martiale

7.1.1.1 TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

Le laboratoire a fourni les données publiées de six études :

- Une étude de non-infériorité (Zaim et al. 2011)²² qui avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de la spécialité TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux, nouvelle formulation à libération progressive) par rapport à la spécialité de référence FERO-GRAD (sulfate ferreux + acide ascorbique) en termes de restauration du taux d'hémoglobine après 12 semaines de traitement chez des femmes adultes en âge de procréer présentant une anémie ferriprive. Les données de l'étude sont décrites ci-après.
- Cinq études fournies qui ne sont pas retenues dans le cadre de cette réévaluation :
 - o Quatre revues Cochrane^{23,24,25,26}, en raison des posologies évaluées non conformes à celles de l'AMM et/ou de comparaisons *versus* des comparateurs jugés non pertinents (fers injectables indiqués dans la carence martiale uniquement lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées),
 - o Une étude clinique randomisée²⁷ qui visait à évaluer l'ulipristal acétate versus placebo, et non le sulfate ferreux oral.

► Etude de Zaim et al. (2011)²²

Méthode

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèles, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de deux spécialités orales (comprimés) à base de sulfate ferreux chez des patientes jeunes âgées de 18 à 50 ans présentant un diagnostic d'anémie ferriprive (définie par un taux d'hémoglobine compris entre 9 et 12 g/dl et un taux de ferritine sérique < 30 µg/l).

Les patientes ont été randomisées pour recevoir :

- Dans le groupe TARDYFERON 80 mg (= V0355) (sulfate ferreux) : 1 comprimé de 80 mg de fer élément sous forme de sulfate ferreux, une fois par jour, auto-administré par la patiente,
- Dans le groupe de référence FERO-GRAD (sulfate ferreux) : 1 comprimé de 105 mg de fer élément sous forme de sulfate ferreux, une fois par jour, auto-administré par la patiente.

Le critère de jugement principal était le taux moyen d'hémoglobine après 12 semaines de traitement. La non-infériorité de TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) par rapport à FERO-GRAD (sulfate ferreux), évaluée à partir d'un test de non-infériorité, était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (au risque alpha unilatéral de 2,5%) de la différence entre les groupes du taux moyen d'hémoglobine après 12 semaines de traitement était inférieure à la marge de non-infériorité préétablie de 0,4 g/dl.

Les critères de jugement secondaires étaient exploratoires et multiples, et comprenaient les paramètres biochimiques liés au fer (hémoglobine, fer sérique, ferritine sérique transferrine, coefficient de saturation de la transferrine et récepteur soluble de la transferrine), les paramètres

²² Zaim M., et al. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a non-inferiority controlled trial. *Eur J Nutr*; 1(2):221-9. 2012.

²³ Reviez L., et al. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; (10):CD003094. 2011.

²⁴ Gurusamy K.S., et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*; (12):CD010640. 2014.

²⁵ O'Lone E.L., et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*; 21;2(2):CD007857. 2019.

²⁶ Markova V., et al. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*; (8):CD010861. 2015.

²⁷ Donnez J., et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med*; 366:409-20. 2012.

hématologiques (érythrocytes, réticulocytes, hématicrite, volume globulaire moyen), l'évolution des symptômes liés à l'anémie (fatigue, pâleur, dyspnée, troubles des phanères, perte d'appétit, détérioration des fonctions cognitives et troubles cutanés), la qualité de vie (changement moyen du score global de santé physique (PCS) et du score global de santé mentale (MCS) du questionnaire SF-12) et la tolérance (survenue d'évènements indésirables notamment gastro-intestinaux d'intensité modérée à sévère, douleurs abdominales, nausées, vomissements, régurgitations, diarrhée et constipation).

Résultats

Au total, 399 patientes ont été incluses dans l'étude dont 198 patientes dans le groupe TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) et 201 patientes dans le groupe FERO-GRAD (sulfate ferreux).

A l'inclusion, les caractéristiques des patientes (âge, indice de masse corporelle, paramètres liés à l'anémie et au fer) étaient comparables entre les deux groupes. Le taux d'hémoglobine était de 10,56 g/dl dans le groupe TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) et de 10,71 g/dl dans le groupe FERO-GRAD (sulfate ferreux).

Le taux d'hémoglobine à la 12^{ème} semaine de traitement était de 12,53 g/dl dans le groupe TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) et de 12,61 g/dl dans le groupe FERO-GRAD (sulfate ferreux).

La non-infériorité de TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) a été démontrée par rapport à FERO-GRAD (sulfate ferreux) sur le taux moyen d'hémoglobine après 12 semaines de traitement (différence = -0,081 g/dl ; IC_{95%} [-0,299 ; 0,136] ; p = 0,54).

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement sur les différents critères de jugement secondaires évalués à titre exploratoire : les paramètres biochimiques et hématologiques liés au fer, l'évolution des symptômes liés à l'anémie et la qualité de vie.

La survenue d'évènements indésirables gastro-intestinaux d'intensité modérée à sévère était plus faible dans le groupe TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) que dans le groupe FERO-GRAD (sulfate ferreux) (respectivement, 5,6% (11/198 patientes) versus 13,9% (28/201 patientes) ; p = 0,007).

En conclusion, cette étude a permis de démontrer la non-infériorité de TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) par rapport à la spécialité FERO-GRAD (sulfate ferreux) sur la restauration du taux d'hémoglobine au sein d'une population de femmes jeunes atteintes d'anémie ferriprive après un traitement de 12 semaines, et l'amélioration significative des évènements indésirables gastro-intestinaux d'intensité modérée à sévère en faveur de TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux).

7.1.1.2 FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique)

Le laboratoire a uniquement fourni les données de l'étude de non-infériorité de Zaim et al. (2011)²², déjà décrite précédemment (cf rubrique 7.1.1.1 du présent avis).

7.1.1.3 TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique)

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication.

7.1.2 Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte

7.1.2.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission

► Revues Cochrane de Peña-Rosas et al. (2015)^{28,29}

Il s'agit de deux revues Cochrane ayant évalué la supplémentation quotidienne en fer (seul ou en association à l'acide folique)²⁸ et la supplémentation hebdomadaire²⁹. Seule la première sera décrite puisque conforme au schéma d'administration en vigueur de l'AMM de TARDYFERON 50 mg (sulfate ferreux).

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer les effets sur la mère et le nouveau-né d'une supplémentation quotidienne en fer au cours de la grossesse, seul ou en association à l'acide folique ou à d'autres vitamines et minéraux.

Les critères principaux d'évaluation étaient biologiques et cliniques :

- paramètres maternels : anémie à terme (hémoglobine < 110 g/l à ≥ 37 semaines de grossesse), carence martiale à terme, anémie par carence martiale à terme, mortalité (en cours de grossesse ou dans les 42 jours suivant la fin), anémie sévère au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre (hémoglobine < 70 g/l) et infections.
- paramètres relatifs au nourrisson : faible poids de naissance (< 2500 g), poids de naissance, naissance prématurée (< 37 semaines de grossesse), mortalité néonatale (jusqu'à 28 jours après l'accouchement) et anomalies congénitales.

Cette méta-analyse prévoyait notamment de comparer les effets d'un traitement par fer seul versus l'absence de traitement ou un placebo. Parmi les 61 études randomisées incluses, 33 ont été retenues par les auteurs pour cette comparaison. Dans ces études, la dose de fer élément administrée était comprise entre 12 et 580 mg/j, dans une étude elle était de 900 mg/j. La supplémentation était instaurée entre 12 et 34 semaines de grossesse. Seules 2 études mentionnaient comme critère d'inclusion l'absence de carence martiale maternelle.

Le risque d'anémie maternelle (hémoglobine < 110 g/l) à terme a été inférieur dans le groupe ayant reçu une supplémentation en fer comparativement au groupe non supplémenté (14 études, n = 2 136, 12,5% versus 34,3% ; RR = 0,29 ; IC_{95%} [0,19 ; 0,47]), de même que le risque d'anémie par carence martiale (6 études, n = 1 088, 4,4% versus 13,2% ; RR = 0,33 ; IC_{95%} [0,16 ; 0,29]) et le risque de carence martiale maternelle à terme (7 études, n = 1 256, 28,5% versus 51,3% ; RR = 0,43 ; IC_{95%} [0,27 ; 0,66]).

Concernant le nouveau-né, aucune différence statistiquement significative concernant les critères étudiés n'a été clairement mise en évidence entre le groupe supplémenté et le groupe non supplémenté.

En conclusion, les auteurs indiquent que la supplémentation en fer (seul ou en association) durant la grossesse peut être utilisée comme stratégie préventive pour améliorer la santé maternelle et infantile, même si l'ampleur de l'effet dépend notamment du risque d'anémie.

► Méta-analyse de Haider et al. (2013)³⁰

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une supplémentation en fer, avec ou sans acide folique, sur le déroulement de la grossesse (mortalité maternelle et infantile, prématurité, petit poids de naissance, etc.) et différents paramètres hématologiques maternels.

Au total, 48 études randomisées ont été retenues dont 34 ayant évalué une supplémentation quotidienne en fer versus placebo ou l'absence de traitement.

D'après ces études, la dose de fer élément administrée a été comprise entre 10 à 240 mg/j, dans une étude elle a été de 900 mg/j. La supplémentation était instaurée à différents moments au cours de la grossesse et pour des durées très variables.

Cette méta-analyse a mis en évidence :

²⁸ Peña-Rosas J.P., et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev; 22;(7):CD004736. 2015.

²⁹ Peña-Rosas J.P., et al. Intermittent iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev ; 19;2015(10):CD009997. 2015

³⁰ Haider B.A., et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ; 346:f3443. 2013.

- une diminution du risque d'anémie en fin de grossesse (au cours du 3^{ème} trimestre ou à l'accouchement) chez les femmes supplémentées en fer par rapport à celles non supplémentées (17 études ; RR = 0,56 ; IC_{95%} [0,48 ; 0,65] ; I² = 75%),
- une diminution du risque d'anémie par carence martiale (5 études ; RR = 0,37 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,60] ; I² = 47%)
- ainsi qu'une diminution du risque de carence martiale (8 études ; RR = 0,59 ; IC_{95%} [0,44 ; 0,79] ; I² = 79%).

La supplémentation en fer a également été associée à une réduction du risque de faible poids de naissance (10 études ; RR = 0,81 ; IC_{95%} [0,71 ; 0,91], I² = 9%).

► **Méta-analyse de Yakoob et al. (2011)**³¹

Les auteurs ont publié une méta-analyse antérieurement à la revue Cochrane, ayant évalué les effets d'une supplémentation en fer et en acide folique uniquement sur l'anémie maternelle. Cette évaluation a été réalisée sur la base des mêmes études que celles retenues par les auteurs de la Cochrane. Sur le critère anémie maternelle à terme, les résultats ont été similaires à ceux présentés dans la Cochrane, avec une réduction du risque d'anémie dans le groupe supplémentation en fer + acide folique par rapport à l'absence de supplémentation (3 études, n = 346, 8,2% versus 35,5% ; RR = 0,27 ; IC_{95%} [0,12 ; 0,56]).

► **Cogswell et al. (2003)**³²

Il s'agissait d'un essai randomisé contrôlé versus placebo visant à évaluer la prévalence de l'anémie à la 28^{ème} semaine de grossesse chez des femmes enceintes non anémiées ayant reçu une supplémentation en fer quotidienne (30 mg de sulfate ferreux) et l'impact sur le nouveau-né. Au total, 513 femmes ont été incluses dans l'étude. La supplémentation en fer entre l'inclusion et la 28^{ème} semaine de grossesse n'a pas eu d'effet significatif sur la prévalence globale de l'anémie ou sur l'incidence des naissances prématurées dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo. Néanmoins, un poids moyen (\pm ET) de naissance significativement plus élevé (206 \pm 565 g ; p = 0,010), une incidence significativement plus faible de nourrissons de faible poids de naissance (4% contre 17% ; p = 0,003) et une incidence significativement plus faible de prématurés de faible poids de naissance (3% contre 10% ; p = 0,017) ont été observés dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo.

7.1.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies

► **TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé et TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)**

Le laboratoire a fourni les données publiées de six études dont :

- Une revue de la littérature de Sloan et al. (2002)³³ réalisant un état des lieux de l'impact de la supplémentation en fer en prénatal sur le taux d'hémoglobine de femmes issues de pays développés et en développement, et une seconde revue de la littérature de Imdad et al. (2012)³⁴ dont l'objectif était de synthétiser des données actualisées de l'impact de la supplémentation en fer en routine au cours de la grossesse sur l'anémie maternelle et le déroulement de la grossesse. Le sel de fer étudié n'étant pas précisé par les auteurs, ces deux études n'ont pas été retenues.
- Quatre études précédemment évaluées par la Commission :
 - o deux revues Cochrane de Peña-Rosas et al. (2015)^{28,29},
 - o une méta-analyse de Haider et al. (2013)³⁰ (inscription de la spécialité TARDYFERON 50 mg du 11 mai 2016⁶),

³¹ Yakoob M.Y., et al. Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy. BMC Public Health 11, S21. 2011.

³² Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr; 78:773-81. 2003.

³³ Sloan N.L., et al. Effects of Iron Supplementation on Maternal Hematologic Status in Pregnancy. Am J Public Health ; 92(2):288-93. 2002.

³⁴ Imdad A., et al. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anaemia and birth outcomes. Paediatr Perinat Epidemiol ; 26 Suppl 1:168-77. 2012.

- une méta-analyse de Yakoob et al. (2011)³¹ (avis de renouvellement d'inscription de la spécialité TARDYFERON B9 du 1^{er} avril 2015³⁵).
- Les principaux résultats ont été rappelés ci-dessus (cf rubrique 7.1.2.1. Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission du présent avis).

► FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique)

Le laboratoire a fourni les données de la revue Cochrane de Peña-Rosas et al. (2015)^{28,29} et la méta-analyse de Haider et al. (2013)³⁰ précédemment rappelées (cf rubrique 7.1.2.1. Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission du présent avis).

► TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique)

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication.

07.2 Qualité de vie

7.2.1 Traitement curatif de l'anémie par carence martiale

La qualité de vie des patientes a été analysée dans l'étude de non-infériorité de Zaim et al. (2011)²² à l'aide du questionnaire SF-12. La qualité de vie a été un critère de jugement secondaire non hiérarchisé dans cette étude réalisée en ouvert. Compte-tenu de la méthodologie employée, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

7.2.2 Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études fournies pour cette indication.

07.3 Tolérance

7.3.1 Risques associés à la dysphagie

7.3.1.1 Procédure d'harmonisation européenne des RCP

Suite à l'avis du CMDh de mai 2018² concernant l'harmonisation européenne du RCP des spécialités orales à base de sulfate ferreux (excepté les préparations liquides) quant à la mise en garde en cas de dysphagie et le risque de sténose bronchique associée en raison du risque d'aspiration, les rubriques suivantes des RCP des trois spécialités FERO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux + acide ascorbique), TARDYFERON (sulfate ferreux), TIMOFEROL (sulfate ferreux (comprimé enrobé) + acide ascorbique (gélule)) ont été modifiées pour y ajouter :

► Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

« *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. L'utilisation d'autres formulations doit être envisagée. En cas de suspicion d'inhalation, les patients doivent contacter un médecin (voir rubrique 4.8 du RCP) ».*

► « 4.8. Effets indésirables » :

³⁵ Avis de transparence de la spécialité TARDYFERON B9 du 1^{er} avril 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12832_TARDYFERON_B9_PIC_RI_AvisPostAud_CT12396&12832.pdf (consulté en ligne le 13 avril 2021).

« Sténose bronchique. »

7.3.1.2 Autres données du RCP

Depuis la dernière évaluation de la Commission, d'autres effets indésirables en lien avec la dysphagie ont été ajoutés à la rubrique « 4.8. Effets indésirables » des RCP des spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) et FERRO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux + acide ascorbique) :

► TARDYFERON (sulfate ferreux) :

Ajout des risques de nécrose pulmonaire, granulome pulmonaire, ulcération du pharynx, blessure de l'œsophage et ulcération de l'œsophage, avec la précision suivante : « *Les patients, particulièrement les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des lésions œsophagiennes (ulcération de l'œsophage), des ulcérations de la gorge, des granulomes bronchiques et/ou des nécroses bronchiques pouvant entraîner des sténoses bronchiques en cas d'inhalation de comprimés contenant du sulfate ferreux* ».

► FERRO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux + acide ascorbique) :

Ajout du risque d'ulcération buccale, avec la précision suivante : « *Les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des lésions œsophagiennes ou des nécroses bronchiques, en cas de fausse route* ».

A noter que la rubrique « 4.8. Effets indésirables » du RCP des spécialités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) ne mentionnent pas ces effets indésirables³⁶. Néanmoins, ils sont mentionnés dans la notice.

7.3.1.3 Données issues de la littérature

Les laboratoires ont fourni les données de tolérance relatives au risque d'inhalation avec des spécialités orales à base de fer rapportées dans la littérature. Ces données sont issues de six études de cas^{37,38,39,40,41,42} et d'une revue de la littérature de Henriques et al. (2018)⁴³ incluant 26 études de cas supplémentaires.

Au total, 40 cas de sténose bronchique ont été identifiés parmi 32 études publiées entre 1975 et 2019, chez des patients âgés de 12 à 92 ans (âge moyen : 67,4 ans).

Parmi les 40 cas étudiés, 25 (62,5%) cas ont été rapportés chez des patients âgés de 65 ans et plus, dont 20 (50,0%) cas avec des spécialités orales à base de sulfate ferreux, quatre (10,0%) cas avec des spécialités orales à base de fer sans précision du sel, trois (7,5%) cas avec la spécialité TARDYFERON (sulfate ferreux), un (2,5%) cas avec une spécialité orale à base de sulfate ferreux et acide ascorbique et, aucun cas avec la spécialité FERRO-GRAD (sulfate ferreux + acide ascorbique). Les données sont décrites dans le tableau 1 ci-après.

Les manifestations cliniques ont reposé principalement sur des symptômes tels qu'une dyspnée avec ou sans respiration sifflante, une toux avec ou sans expectoration, une hémoptysie et une douleur/gêne thoracique. Les examens bronchoscopiques ont révélé principalement une muqueuse

³⁶ D'après le dernier RCP en vigueur des spécialités TIMOFEROL en date du 09/12/2019. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67843958&typedoc=R&ref=R0347441.htm> et sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65120677&typedoc=R&ref=R0347440.htm> (consulté en ligne le 13 juillet 2021).

³⁷ Jonas M., et al. Sténose bronchique avec dépôts ferriques. Rev Mal Respir; 23(5):506.2006.

³⁸ Pešek M., et al. Consequences of aspiration of iron sulphate tablets. Stud Pneumol et Phtiseol; 58(1):34-36. 1998.

³⁹ Mpe M.J., Diprose W. Iron-pill inhalation. N Z Med J; 130(1464):72-74. 2017.

⁴⁰ Surani B., et al. Case of a missing foreign body: The pathologic clue. Am J Respir Crit Care Med. 2019.

⁴¹ Dilpreet K., et al. Iron pill aspiration syndrome. Crit Care Med ; 42(12). 2014.

⁴² Okamoto S., et al. Severe Bronchial Injury Due to the Aspiration of an Iron Pill. Intern Med; 56(21):2955-2956. 2017.

⁴³ Henriques V., et al. Iron pill aspiration: Cytologic and histologic findings of a potential life-threatening airway injury. A Case report and literature review. Diagn Cytopathol; 46(6):532-539. 2018.

bronchique inflammatoire, ulcéreuse et nécrotique, décolorée jaune-brun, friable, ainsi qu'une sténose bronchique. L'évolution était favorable dans la majorité des cas par résolution spontanée ou après traitement (traitement médicamenteux à base de corticoïdes, antibiothérapie ou intervention chirurgicale telle qu'une bronchoplastie, laser ou lobectomie). Trois (7,5%) décès ont été rapportés.

Tableau 1. Description des cas rapportés d'inhalation dans la littérature selon l'âge

	Nombre de cas rapportés (n)	Âge ≥ 65 ans (n)	Âge moyen (ans)	Âge min-max (ans)	Décès (n)
Spécialité à base de sulfate ferreux seul	31 (77,5%)	20 (50%)	-	12 - 92	2 (5,0%)
FERO-GRAD (sulfate ferreux)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	12,0	12 - 12	0 (0,0%)
TIMOFEROL (sulfate ferreux)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0	0	0 (0,0%)
TARDYFERON (sulfate ferreux)	5 (12,5%)	3 (7,5%)	68,6	54 - 83	1 (2,5%)
Spécialité non précisée	25 (62,5%)	17 (42,5%)	69,0	22 - 92	1 (2,5%)
Spécialité à base de sulfate ferreux et acide ascorbique	2 (5,0%)	1 (2,5%)	75,5	59 - 92	1 (2,5%)
Sel de fer non précisé	7 (17,5%)	4 (10,0%)	66,7	40 - 91	0 (0,0%)
Total	40 (100%)	25 (62,5%)	67,4	12 - 92	3 (7,5%)

Des cas de lésions des muqueuses induites par le sulfate ferreux oral ont également été rapportés dans les études fournies :

- Un cas d'ulcération buccale chez une femme de 87 ans présentant des troubles de la déglutition et une maladie d'Alzheimer progressive traitée par sulfate ferreux oral, et neuf cas d'ulcération buccale lié à l'utilisation de comprimés de sulfate ferreux répertoriés au sein de la base de données nationale de pharmacovigilance française entre juillet 1986 et juillet 2013 chez des patients âgés (âge moyen : 81,5 ans ; min-max : 54 – 97 ans), présentant pour certains une dysphagie (n=3), rapportés dans l'étude de Liabeuf (2014)⁴⁴. Aucun cas d'ulcération buccale associé à d'autres sels de fer n'a été retrouvé dans la base de données nationale de pharmacovigilance.
- Un cas d'ulcération de l'hypopharynx après ingestion d'un comprimé de sulfate ferreux chez un homme de 84 ans présentant une dysphagie médicamenteuse (et non alimentaire) dans l'étude de Cimino-Mathews (2010)⁴⁵.

7.3.1.4 Données issues des PBRR et des PSUR

► TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé et TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PBRR de la spécialité TARDYFERON (sulfate ferreux) couvrant la période du 04 juin 2014 au 03 juin 2019.

Depuis l'obtention de sa première AMM, un total de 10 cas de bronchosténose et de nécrose pulmonaire consécutives à une inhalation accidentelle ou une fausse route de spécialités à base de sulfate ferreux a été rapporté : six cas de bronchosténose, un cas d'alvéolite incluant une bronchosténose et 4 cas de nécrose pulmonaire. Parmi eux, 4 cas de bronchosténose et de nécrose pulmonaire sont survenus suite à la prise de comprimés de TARDYFERON (sulfate ferreux) et 3 cas de bronchosténose sont survenus suite à la prise d'une spécialité contenant du sulfate ferreux. L'âge moyen observé des patients était de 63 ans. Quatre cas ont été observés chez des patients âgés

⁴⁴ Liabeuf S., et al. Ulceration of the oral mucosa following direct contact with ferrous sulfate in elderly patients: a case report and a review of the French National Pharmacovigilance Database. Clin Interv Aging ; 25;9:737-40. 2014.

⁴⁵ Cimino-Mathews A., et al. Iron Pill-induced Tumefactive Mucosal Injury of the Hypopharynx. Am J Surg Pathol; 34(11):1720-2. 2010.

de plus de 65 ans. Trois patients présentaient des troubles de la déglutition ou une maladie de Parkinson. Un décès a été rapporté. Cinq de ces 10 cas ont été publiés ou rapportés de la littérature.

Le risque de nécrose pulmonaire et bronchosténose, en particulier chez les patients âgés et/ou chez les patients présentant des troubles de la déglutition, a été identifié en tant que risque important, avec la formulation en comprimé seulement. Ce risque a été ajouté au RCP de la spécialité.

► **FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique)**

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PSUR de la spécialité FERO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux + acide ascorbique) couvrant la période du 1^{er} juin 2011 au 31 mai 2014.

Depuis sa commercialisation, un total de 4 cas associés à la dysphagie ont été rapportés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire. Parmi ceux-ci, deux cas sont liés à la spécialité FERO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux + acide ascorbique), dont un cas de réaction bronchique et un cas de pneumopathie d'inhalation, et deux cas sont liés à des spécialités à base de sulfate ferreux.

► **TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique)**

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PSUR de la spécialité TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) couvrant la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 août 2011.

Aucun cas de bronchosténose et nécrose pulmonaire n'a été rapporté depuis la commercialisation des spécialités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique).

Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu des spécialités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique).

7.3.2 Autres données de tolérance

7.3.2.1 Modifications de RCP

En dehors des modifications de RCP en lien avec la dysphagie en raison du risque d'inhalation, d'autres modifications de RCP relatives à la tolérance sont intervenues depuis les derniers avis rendus par la Commission. A noter que certaines rubriques du RCP ne sont pas harmonisées entre les trois spécialités à base de sulfate ferreux oral.

Les principales modifications reposent sur les ajouts suivants :

► **Rubrique « 4.8. Effets indésirables »**

- risque d'effets indésirables buccaux (dyschromie dentaire et ulcération buccale) pour les spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) et FERO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux + acide ascorbique),
- risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (mélanoze/pseudomélanoze gastro-intestinales, altération de la couleur des fécès) pour les spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) uniquement.

► **Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »**

- ajout de la précaution d'emploi concernant le 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* » pour les spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) et FERO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux + acide ascorbique),

- ajout de la mise en garde liée à la mélanose/pseudomélanose lors d'une chirurgie gastro-intestinale chez les patients âgés et souffrant d'une insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension pour les spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) uniquement,
- ajout de la mise en garde chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase qui ne doivent pas prendre ce médicament pour les spécialités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) uniquement.

► Rubrique « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement »

Notamment sur l'utilisation des sels de fer au cours de la grossesse que si cela est nécessaire devant l'existence de données limitées sur l'utilisation de fer au premier trimestre de grossesse permettant d'évaluer le risque malformatif, pour les spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) uniquement. Une précision a été ajoutée concernant les données issues d'essais cliniques ne montrant pas d'impact de la supplémentation en fer au cours de la grossesse sur le poids de naissance, la prématurité et le décès néonatal.

► Rubrique « 4.9. Surdosage »

Notamment sur les phases d'intoxication au fer et le traitement associé pour les spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) uniquement.

A noter que le RCP des spécialités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) ne mentionnent aucun de ces effets indésirables, excepté la mise en garde d'intolérance au fructose.

Le tableau comparatif des modifications de RCP de chaque spécialité est présenté en annexe.

7.3.2.2 *Autres données issues des PSUR et des PBRE*

► TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé et TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PBRE de la spécialité TARDYFERON (sulfate ferreux) couvrant la période du 04 juin 2014 au 03 juin 2019.

A la date de clôture du rapport, quatre signaux étaient en cours d'analyse : risque d'erreur médicamenteuse (confusion avec d'autres médicaments ou des bonbons), interaction médicamenteuse avec le cefdinir, gastrite hémorragique et spasme coronaire. Cependant, le signal de spasme coronaire a depuis été réfuté suite aux recommandations du PRAC publiées le 25 novembre 2019⁴⁶ car il ne concerne que les spécialités à base de fer administrées par voie intraveineuse.

Lors de la préparation du rapport, un nouveau signal a été identifié et est en cours d'analyse : dysgueusie.

A noter que les PSUR des spécialités FERO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux + acide ascorbique), TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) n'ont pas mis en évidence de nouveau signal depuis le dernier examen de la Commission.

07.4 Données d'utilisation

⁴⁶ PRAC. Recommandations sur les signaux. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2019-prac-meeting_en.pdf (consulté le 10 mai 2021).

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2020) :

Spécialité	Nombre de prescriptions (n)	dont chez les patients âgés de 65 ans et plus (n)
TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)	142 777	23 854 (16,7%)*
TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)	1 191 228	417 892 (35,1%)
FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique)	308 082	55 635 (18,1%)
TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux)	310 450	81 718 (26,3%)
TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique)	343 806	108 785 (31,6%)

* : population non concernée par l'AMM qui est limitée à la femme enceinte pour la spécialité TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

Ces spécialités ont été majoritairement prescrites dans la prise en charge de l'anémie par carence martiale.

07.5 Résumé & discussion

La demande de réévaluation par la Commission des spécialités orales (à l'exception des préparations liquides) à base de sulfate ferreux fait suite à l'harmonisation européenne des RCP de ces spécialités quant au risque de sténose bronchique associé à la dysphagie. Les autres sels de fer oraux, non concernés par cette harmonisation, n'entrent donc pas dans le périmètre de cette réévaluation.

Parmi les données déposées par les laboratoires à l'appui de cette demande, seules ont été prises en compte les nouvelles données cliniques pertinentes non précédemment évaluées par la Commission.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les nouvelles données cliniques d'efficacité reposent sur une étude clinique de non-infériorité ayant évalué le fer oral dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale.

Cette étude de non-infériorité²², multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèles, avait pour objectif de comparer l'efficacité de deux spécialités orales à base de sulfate ferreux (TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) *versus* FERO-GRAD 105 mg, sous forme de comprimés, une fois par jour) administrées quotidiennement chez des patientes jeunes âgées de 18 à 50 ans présentant une anémie ferriprive.

Au total, 399 patientes ont été incluses dans l'étude, dont 198 patientes dans le groupe TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) et 201 patientes dans le groupe FERO-GRAD. La non-infériorité de TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) a été démontrée par rapport à FERO-GRAD sur le taux moyen d'hémoglobine après 12 semaines de traitement, critère principal de jugement : 12,53 g/dl dans le groupe TARDYFERON 80 mg (sulfate ferreux) *versus* 12,61 g/dl dans le groupe FERO-GRAD, soit une différence absolue de -0,081 g/dl ; IC_{95%} [-0,299 ; 0,136] ; p = 0,54. Les résultats sur d'autres paramètres biochimiques et hématologiques évalués à titre exploratoire ont conforté ces résultats.

Dans le traitement de la carence martiale de la femme enceinte, aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été fournie.

► Tolérance

Depuis la dernière évaluation par la Commission, une harmonisation européenne des RCP limitée aux spécialités orales (hors préparations liquides) à base de sulfate ferreux a conduit à inclure :

- la sténose bronchique comme effet indésirable,
- et une mise en garde quant au risque d'inhalation des comprimés pour les patients âgés et ceux présentant des troubles de la déglutition, chez qui l'utilisation d'autres formulations doit désormais être envisagée (cf. rubrique 7.3.1.1 du présent avis).

Cette procédure a été initiée à la suite d'une demande de l'un des titulaires d'AMM de sulfate ferreux oral auprès de l'Agence norvégienne pour inclure dans le RCP le risque de bronchosténose potentiellement grave après aspiration de comprimé, risque associé à la dysphagie.

Au total, les laboratoires ont fait état d'une quarantaine de cas de sténose bronchique relatives à l'inhalation de spécialités orales à base de fer, répertoriés dans la littérature depuis 1975. Ces cas ont été rapportés chez des patients âgés de 12 à 92 ans, en majorité âgés de 65 ans et plus (n=25/40 soit 62,5%). Les principales manifestations cliniques ont été des symptômes tels qu'une dyspnée avec ou sans respiration sifflante, une toux avec ou sans expectoration, une hémoptysie et une douleur/gêne thoracique. L'évolution était favorable dans la majorité des cas, spontanément ou après traitement (traitement médicamenteux à base de corticoïdes, antibiothérapie ou intervention chirurgicale telle qu'une bronchoplastie, laser ou lobectomie). Pour trois (7,5%) patients, la bronchosténose a conduit au décès.

A l'issue de la procédure d'harmonisation européenne, les RCP ont été modifiés pour inclure : « *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. L'utilisation d'autres formulations doit être envisagée. En cas de suspicion d'inhalation, les patients doivent contacter un médecin (voir rubrique 4.8 du RCP)** ».*

L'évaluation des PSUR et des PBRER des trois spécialités fait état de 9 cas d'inhalation de comprimés à base de sulfate ferreux depuis leur commercialisation (et 5 cas publiés dans la littérature⁴²), à l'exception des spécialités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) qui ne rapportent aucun cas de dysphagie.

A noter que les données de tolérance figurant au RCP de ces trois spécialités ne sont pas totalement superposables. Ainsi, en dehors de ces modifications communes à l'ensemble des sulfates ferreux oraux, d'autres modifications sont intervenues à l'initiative de certains laboratoires, et notamment l'ajout d'autres effets indésirables en lien avec la dysphagie, variables selon la spécialité : risques d'ulcérations buccales et œsophagiennes pour les spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) et FERRO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux + acide ascorbique), ainsi que les risques de nécrose pulmonaire, de granulome pulmonaire et d'ulcération du pharynx pour les spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) uniquement. Aucun de ces effets indésirables n'est mentionné dans les RCP des spécialités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique).

La rubrique « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » des spécialités TARDYFERON (sulfate ferreux) précise désormais que l'utilisation des sels de fer au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire, et que 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.

► Discussion

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire des spécialités orales à base de sulfate ferreux FERRO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique), TARDYFERON 50 mg et 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux), TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, les spécialités FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique), TARDYFERON 50 mg et 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux), TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) n'apportent pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la carence martiale et ses modalités de prise en charge sont connues et documentées.

► **Traitement curatif de l'anémie par carence martiale**

Les recommandations internationales indiquent que la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une anémie par carence martiale repose sur une supplémentation quotidienne en fer par voie orale en première intention^{8,9}.

Les médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse sont quant à eux utilisés en seconde intention, lorsque la supplémentation en fer par voie orale n'est pas efficace, ne peut être utilisée ou en cas de nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer⁴⁷.

Chez la personne âgée, l'association française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (FMCHGE)⁴⁸ recommande de traiter l'anémie par carence martiale par un traitement oral en première intention. La voie intraveineuse sera préférée en cas d'anémie ferriprive symptomatique, lorsque le taux d'hémoglobine est < 10 g/dl, en alternative à la transfusion, ou en cas d'inflammation chronique ou pathologies affectant l'absorption intestinale du fer.

A noter que les troubles de la déglutition sont fréquents dans les phases tardives des maladies à évolution démentielles, qu'elles soient neurodégénératives ou d'origine vasculaire. Ils traduisent un trouble neurologique de la commande de la déglutition et peuvent s'associer à une forme d'apraxie de l'alimentation (la présence d'aliment en bouche ou de comprimé ne se traduisant pas par l'induction d'une mastication ou d'une déglutition).

► **Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte**

Les recommandations françaises actuelles de la HAS (2005)⁴⁹ et du CNGOF (1997)⁵⁰ ne préconisent pas la supplémentation systématique en fer des femmes enceintes en prévention d'une éventuelle carence. En cas d'alimentation variée et équilibrée, aucun complément alimentaire multivitaminé n'est nécessaire⁴⁸.

D'après les recommandations de la HAS^{48,51}, le recueil d'information dès le début de la grossesse doit permettre de repérer les femmes à risque de carence martiale et dès lors de proposer un hémogramme. Une anémie, avec un dosage de la ferritine sérique¹⁵, est à explorer et à traiter sans retard, par 30 à 60 mg de fer par jour jusqu'à correction, par voie orale en première intention au cours de la grossesse. A l'approche du terme et en cas d'anémie par carence martiale avérée (avec un taux d'hémoglobine < 9 g/dl)¹⁸, la voie intraveineuse pourra être envisagée dans le but d'éviter les conséquences d'une éventuelle hémorragie de la délivrance.

Il est inutile de proposer de façon systématique des compléments en fer aux femmes enceintes⁴⁹. Ils ne profitent ni à la santé de la mère ni à celle du fœtus et peuvent avoir des effets indésirables pour la mère (grade A)⁴⁸. Des taux d'hémoglobine très élevés ou bas sont délétères et sont associés à un mauvais pronostic obstétrical.

Dans ses recommandations de 2014²⁰ relatives aux hémorragies du post-partum, le CNGOF indique que la prévention de l'anémie sévère repose sur une supplémentation en fer le plus souvent par voie orale (grade B), sans précision sur les modalités de cette supplémentation.

Au Royaume-Uni, dans le cadre des soins prénataux de la femme enceinte en bonne santé⁵², le NICE s'oppose à une supplémentation systématique en fer de toutes les femmes au cours de la grossesse. En parallèle, le NHS a récemment mis à jour ses recommandations⁵³ spécifiques à la prise en charge de la carence martiale au cours de la grossesse. Il recommande d'identifier parmi les femmes non-anémiques celles à risque élevé de carence martiale (antécédents d'anémie ou

⁴⁷ EMA. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. 2013. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/intravenous-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-new-recommendations-manage-risk_en.pdf (consulté en ligne le 23 avril 2021).

⁴⁸ Clair E., et al. Prise en charge de l'anémie ferriprive chez la personne âgée. FMCHGE. 2016. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2016/105_112_Clair.pdf (consulté en ligne le 26 avril 2021).

⁴⁹ HAS. Recommandations professionnelles - Comment mieux informer les femmes enceintes ? 2005.

⁵⁰ CNGOF. Recommandations pour la pratique professionnelles - Supplémentations au cours de la grossesse. 1997.

⁵¹ HAS. Recommandations pour la pratique professionnelles - Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. 2016.

⁵² NICE. Antenatal care - Routine care for the healthy pregnant woman. 2014.

⁵³ Pavord S., et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy Br J Haematol ; 2020, 188, 819–830.

saignements récents, grossesses multiples ou rapprochées, adolescentes, carences nutritionnelles, hémoglobinopathies) en vue d'instaurer une supplémentation en fer (40 à 80 mg de fer élément une fois par jour par voie orale) de façon empirique, ou de contrôler leur taux de ferritine sérique puis de supplémenter en fer si celui-ci est < 30 µg/L.

A titre informatif, l'OMS a publié une recommandation⁵⁴ en 2012 ne ciblant que les femmes enceintes non-anémiques dans les pays où la prévalence de l'anémie parmi les femmes enceintes est supérieure à 20%. Une prise hebdomadaire plutôt que quotidienne est recommandée tout au long de la grossesse pour permettre une meilleure observance du traitement ainsi qu'une diminution des effets indésirables, en particulier de troubles gastro-intestinaux et d'hémoconcentration (taux d'hémoglobine > 130 mg/L).

Il convient de souligner qu'une administration discontinue de fer (i.e. jours alternés) plutôt que quotidienne, pourrait améliorer l'absorption et la tolérance digestive des spécialités orales à base de fer^{52,55,56,57}. Néanmoins, les modalités de ce schéma thérapeutique en termes de dose et de rythme d'administration restent à mieux définir.

Place des spécialités orales à base de sulfate ferreux dans la stratégie thérapeutique :

Les spécialités orales à base de sulfate ferreux TARDYFERON comprimé pelliculé (sulfate ferreux), FEROG-GRAD VITAMINE C 500 comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique), TIMOFEROL 50 mg comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) sont des traitements de première intention dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale, de même que dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

Compte tenu des rares risques associés à l'inhalation de comprimés ou gélules contenant du sulfate ferreux (nécrose de la muqueuse bronchique, toux, hémoptysie, sténose bronchique et/ou infection pulmonaire), le recours à une autre forme pharmaceutique est néanmoins recommandé chez les patients âgés et ceux présentant des troubles de la déglutition. Chez ces patients, selon le contexte clinique, les alternatives remboursables sont les formes liquides et les formes intraveineuses. Dans le cas des troubles de la déglutition fréquents dans les phases tardives des maladies à évolution démentielles, qu'elles soient neurodégénératives ou d'origine vasculaire, les préparations injectables sont l'alternative à privilégier.

En cas de suspicion d'inhalation, il est recommandé qu'un bilan clinique soit réalisé rapidement, tout particulièrement chez la personne âgée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

⁵⁴ WHO. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women. 2012.

⁵⁵ Pasricha S-R., et al. Iron deficiency. Lancet. 2021. 16;397(10270):233-48.

⁵⁶ Ofilas N.D., et al. Comparison of the effects of oral iron treatment every day and every other day in female patients with iron deficiency anaemia. Intern Med J.;50(7):854-858. 2020

⁵⁷ Stoffel N.U., et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2017 Nov;4(11):e524-e533.

09.1 TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

9.1.1 Service Médical Rendu

9.1.1.1 Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte

► La prévalence du déficit en fer chez les femmes enceintes en France serait comprise entre 54 et 77%, celle de l'anémie ferriprive entre 9 et 30%⁵⁸. Les risques liés à cette carence au cours de la grossesse dépendent notamment de leur sévérité et de leur terme d'apparition.

► La spécialité TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) est un médicament à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
 - o de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - o de l'absence d'éléments permettant d'étayer l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie,
 - o de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) reste important dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées) et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

09.2 TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux)

9.2.1 Service médical rendu

9.2.1.1 Traitement curatif de l'anémie par carence martiale

► Les symptômes de l'anémie sont de gravité modérée : pâleur, céphalées, vertiges, mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

► La spécialité TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

⁵⁸ Hercberg S., et al. Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr;4(2B):537-45. 2001.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) reste important dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale et aux posologies de l'AMM.

9.2.1.2 Traitement préventif de l'anémie par carence martiale de la femme enceinte

► La prévalence du déficit en fer chez les femmes enceintes en France serait comprise entre 54 et 77%, celle de l'anémie ferriprive entre 9 et 30%⁵⁸. Les risques liés à cette carence au cours de la grossesse dépendent notamment de leur sévérité et de leur terme d'apparition.

► La spécialité TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) est un médicament à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé (sulfate ferreux) reste important dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, **uniquement** chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées) et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

09.3 FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique)

9.3.1 Service médical rendu

9.3.1.1 Traitement curatif de l'anémie par carence martiale

- Les symptômes de l'anémie sont de gravité modérée : pâleur, céphalées, vertiges, mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- La spécialité FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).
- FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé pelliculé (sulfate ferreux + acide ascorbique) reste important dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale et aux posologies de l'AMM.

9.3.1.2 Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte

- La prévalence du déficit en fer chez les femmes enceintes en France serait comprise entre 54 et 77%, celle de l'anémie ferriprive entre 9 et 30%⁵⁸. Les risques liés à cette carence au cours de la grossesse dépendent notamment de leur sévérité et de leur terme d'apparition.
- La spécialité FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► FERRO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
 - o de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - o de l'absence d'éléments permettant d'étayer l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie,
 - o de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

FERRO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé (sulfate ferreux + acide ascorbique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FERRO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé pelliculé (sulfate ferreux + acide ascorbique) reste important dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées) et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

09.4 TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique)

9.4.1 Service médical rendu

9.4.1.1 Traitement curatif de l'anémie par carence martiale

► Les symptômes de l'anémie sont de gravité modérée : pâleur, céphalées, vertiges, mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

► Les spécialités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) sont des médicaments à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) sont des traitements de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
 - o de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,

- de l'absence d'éléments permettant d'étayer l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) reste important dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale et aux posologies de l'AMM.

9.4.1.2 Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte

► La prévalence du déficit en fer chez les femmes enceintes en France serait comprise entre 54 et 77%, celle de l'anémie ferriprive entre 9 et 30%⁵⁸. Les risques liés à cette carence au cours de la grossesse dépendent notamment de leur sévérité et de leur terme d'apparition.

► Les spécialités TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) sont des médicaments à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) sont des traitements de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé (sulfate ferreux) et TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux + acide ascorbique) est reste important dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées) et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23/06/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<p><u>FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé</u> Boite de 30 comprimés (CIP : en 3400931187943)</p> <p><u>TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 30 comprimés (CIP : 3400928025777)</p> <p><u>TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 30 comprimés (CIP : 3400933518004)</p> <p>Boite de 100 comprimés (CIP : 3400957917043)</p> <p><u>TIMOFEROL, gélule</u> Boite de 30 comprimés (CIP : 3400935706140)</p> <p>Boite de 90 comprimés (CIP : 3400938706871)</p> <p><u>TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé</u> Boite de 30 comprimés (CIP : 3400927946424)</p> <p>Boite de 90 comprimés (CIP : 3400927946653)</p>
Demandeur	<p>FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé : laboratoire TEOFARMA</p> <p>TARDYFERON 50 mg et 80 mg, comprimé pelliculé : laboratoire PIERRE FABRE</p> <p>MEDICAMENT</p> <p>TIMOFEROL, gélule et TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé : Laboratoire des réalisations thérapeutiques ELERTE</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</p> <p>Collectivités (CSP L.5123-2)</p>
AMM	<p>FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé : 07/01/1997 (procédure nationale)</p> <p>TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé : 25/02/2015 (procédure nationale)</p> <p>TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé : 04/06/1992 (procédure nationale)</p> <p>TIMOFEROL, gélule : 07/01/1997 (procédure nationale)</p> <p>TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé : 17/12/2014 (procédure nationale)</p> <p><u>Date des rectificatifs (*)</u> FERO-GRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé : 10/09/2018* TARDYFERON 50 mg, comprimé pelliculé : 07/03/2018* et 17/01/2019* et 29/05/2019 TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé : 07/03/2018* et 21/01/2019* TIMOFEROL, gélule et TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé : 11/12/2019* ** Modifications des rubriques « 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » quant au risque de bronchosténose associée à la dysphagie.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Code ATC	B03AA07

ANNEXE 1 : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE LA SPECIALITE TARDYFERON 80 MG, COMPRIME PELLICULE

ANCIEN RCP DE TARDYFERON JANVIER 2016	RCP DE TARDYFERON 21 JANVIER 2019
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Fer80,000 mg Sous forme de sulfate ferreux desseché..... (247,25 mg)</p> <p style="text-align: center;">Pour un comprimé pelliculé.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Comprimé pelliculé.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Tardyferon est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Traitement curatif de l'anémie par carence martiale. · Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré. 	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Fer80,000 mg Sous forme de sulfate ferreux desseché..... (247,25 mg)</p> <p style="text-align: center;">Pour un comprimé pelliculé.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Comprimé pelliculé rose orangé.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Tardyferon est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Traitement curatif de l'anémie par carence martiale. · Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré. <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p>

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Voie orale.

Traitement curatif :

Enfant à partir de 6 ans : 1 comprimé (équivalent à 80 mg de Fe 2+) par jour.

Enfant à partir de 10 ans et adultes : 1 à 2 comprimés (équivalent à 80-160 mg de Fe 2+) par jour.

Traitement préventif :

Femme enceinte : 1 comprimé (équivalent à 80 mg de Fe 2+) par jour ou tous les 2 jours pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois).

Mode d'administration

Avaler le comprimé en entier. Ne pas sucer, croquer ou garder le comprimé dans la bouche.

A prendre avec un grand verre d'eau, de préférence avant les repas ou pendant les repas, en fonction de la tolérance digestive.

Durée du traitement

Elle doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui chez l'adulte, sont de 600 mg pour la femme et de 1200 mg pour l'homme.

Anémie par carence martiale : 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves, éventuellement 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 réparation de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).

Réservé à Tardiféron est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Voie orale.

Traitement curatif :

Enfant **à partir de 6 ans à 10 ans** : 1 comprimé (équivalent à 80 mg de Fe 2+) par jour.

Enfant à partir de 10 ans et adultes : 1 à 2 comprimés (équivalent à 80-160 mg de Fe 2+) par jour.

Durée du traitement

Elle doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui chez l'adulte, **sont de 600 mg pour la femme et de 1200 mg pour l'homme.**

Anémie par carence martiale : 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves, éventuellement 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 réparation de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (**fer ferritine** sérique, **récepteur de la transferrine sérique et coefficient de et** saturation de la **transferrine sidérophiline**).

Traitement préventif :

Femme enceinte : 1 comprimé (équivalent à 80 mg de Fe 2+) par jour ou tous les 2 jours pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois).

Mode d'administration

Avaler le comprimé en entier. Ne pas sucer, croquer ou garder le comprimé dans la bouche.

A prendre avec un grand verre d'eau, de préférence avant les repas ou pendant les repas, en fonction de la tolérance digestive.

Les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.

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

Mises en garde

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.

En raison du risque de coloration dentaire et d'ulcération buccale, les comprimés ne doivent pas être sucés, croqués ou gardés dans la bouche mais ils doivent être avalés entièrement avec un grand verre d'eau.

Les comprimés doivent être pris avant ou pendant les repas 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

Mises en garde

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.

En raison du risque de coloration dentaire et d'ulcération buccale, les comprimés ne doivent pas être sucés, croqués ou gardés dans la bouche mais ils doivent être avalés entièrement avec un grand verre d'eau.

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 rubrique 4.8).

D'après les données de la littérature, une pigmentation brun-noire de la muqueuse gastro-intestinale (pseudomélanoïse/mélanoïse) 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-

Précautions d'emploi

La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer.
(voir rubrique 4.5)

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

Association déconseillée

+ 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 acetoxyhydroxamique

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bisphosphonates

Pour les sels de fer administrés par voie orale : 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).

+ Calcium

Avec les sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer.

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).

Précautions d'emploi

~~La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer.
(voir rubrique 4.5)~~

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.

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

Association déconseillée

• 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 transferrine~~.

Associations à prendre en compte

• Acide acetoxyhydroxamique

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

• Bisphosphonates

~~Pour les sels de fer administrés par voie orale :~~

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).

• Cyclines (voie orale)

~~Avec les cyclines utilisées par voie orale :~~

Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

+ Cyclines (voie orale)

Avec les cyclines utilisées par voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes).

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).

+ Levodopa

Diminution de l'absorption digestive de la lévodopa.

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

+ Méthildopa

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).

+ Carbidopa

Diminution de l'absorption digestive de la carbidopa.

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

+ Pénicillamine

Diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine.

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

Diminution de l'absorption digestive des cyclines **et du fer (formation de complexes).**

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

• **Pénicillamine**

Diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine.

Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (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).

• **Hormones thyroïdiennes**

Diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes.

Prendre les hormones thyroïdiennes à distance du fer (plus de 2 heures, si possible).

• **Calcium**

Avec les sels de fer par voie orale :

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.

• **Zinc, Strontium**

Diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer.

Prendre les sels de fer à distance du zinc **et du strontium** (plus de 2 heures si possible).

• **Méthildopa, Levodopa**

Diminution de l'absorption digestive **des dérivés de la dopamine de la méthildopa (formation de complexes).**

Prendre les sels de fer à distance de la méthildopa **et de la lévodopa** (plus de 2 heures, si possible).

+ Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium.

Prendre le strontium à distance des sels de fer (plus de deux heures, si possible).

+ Zinc

Diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer.

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

+ Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et de calcium (topiques intestinaux)

Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.

Prendre les sels de fer à distance des topiques gastro-intestinaux (plus de 2 heures, si possible).

+ Cholestyramine

Diminution de l'absorption digestive du fer.

Prendre les sels de fer à distance de la cholestyramine (par exemple 1 à 2 heures avant ou 4 heures après).

+ 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. Grossesse et allaitement

Grossesse

Des données cliniques négatives portant sur quelques milliers de femmes traitées semblent exclure un effet néfaste du sulfate ferreux.

En conséquence, ce médicament dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.

- **Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et de calcium (topiques intestinaux)**

Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.

Prendre les sels de fer à distance des topiques gastro-intestinaux (plus de 2 heures, si possible).

+ Carbidopa

Diminution de l'absorption digestive de la carbidopa.

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

+ Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium.

Prendre le strontium à distance des sels de fer (plus de deux heures, si possible).

+ Cholestyramine

Diminution de l'absorption digestive du fer.

Prendre les sels de fer à distance de la cholestyramine (par exemple 1 à 2 heures avant ou 4 heures après).

+ 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

Des données cliniques négatives portant sur quelques milliers de femmes traitées semblent exclure un effet néfaste du sulfate ferreux.

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

Allaitement

Le passage du sulfate ferreux dans le lait maternel n'a pas été évalué, mais compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite.

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

Aucune donnée disponible sur les effets de la capacité à conduire et utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés sur 7 études

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, ce médicament dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.~~

En conséquence, l'utilisation des sels de fer ne sera envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

~~Le passage du sulfate ferreux dans le lait maternel n'a pas été évalué, mais compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite.~~

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.

Tardyféron 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

~~Aucune donnée disponible sur les effets de la capacité à conduire et utiliser des machines.~~

Tardyféron 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 **durant l'expérience post-marketing ou dans la littérature.**

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent ($\geq 1/10$),

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.

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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne pouvant 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, selles décolorées, nausée	Fèces anormales, dyspepsie, vomissement, gastrite	*Dyschromie dentaire, ulcération buccale.
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit, éruption érythémateuse	

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants : Hypersensibilité, urticaire, dyschromie dentaire* et ulcération buccale* ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (cf tableau ci-dessus).

*En cas de mésusage lorsque les comprimés sont croqués, sucés ou gardés dans la bouche.

Les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent, en cas de fausse route, présenter un risque de lésion œsophagienne ou de nécrose bronchique.

fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne pouvant 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	**Nécrose pulmonaire **Granulome pulmonaire **Sténose bronchique **Ulcération du pharynx
Affections gastro intestinales	Constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, selles décolorées, altération de la couleur des fèces, nausée	Fèces anormales, dyspepsie, vomissement, gastrite	*Dyschromie dentaire, ulcération buccale. Mélanose gastro-intestinale **Blessure de l'œsophage **Ulcération de l'œsophage
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit, éruption érythémateuse	

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants : Hypersensibilité, urticaire, dyschromie dentaire* et ulcération buccale* ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (cf tableau ci-dessus).

*En cas de mésusage lorsque les comprimés sont croqués, sucés ou gardés dans la bouche.

Les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent, en cas de fausse route, présenter un risque de lésion

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.ansm.sante.fr

4.9 Surdosage

Après ingestion massive, des cas de surdosage avec des sels de fer ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans, la symptomatologie comporte des signes d'irritation et de nécrose des muqueuses digestives entraînant des douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aigüe, atteinte hépatique, coma souvent convulsif. Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 pour cent.

œsophagienne ou de nécrose bronchique.

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

****Les patients, particulièrement les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des lésions œsophagiennes (ulcération de l'œsophage), des ulcérations de la gorge, des granulomes bronchiques et/ou des nécroses bronchiques pouvant entraîner des sténoses bronchiques en cas d'inhalation de comprimés contenant du sulfate ferreux (voir section 4.4).**

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.ansm.sante.fr

4.9 Surdosage

~~Après ingestion massive, des cas de surdosage avec des sels de fer ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans, la symptomatologie comporte des signes d'irritation et de nécrose des muqueuses digestives entraînant des douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aigüe, atteinte hépatique, coma souvent convulsif. Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 pour cent.~~

En fonction des concentrations sériques en fer, l'utilisation d'un agent chélateur peut être recommandée, le plus spécifique étant la déféroxamine. Si nécessaire, veuillez-vous référer à son RCP.

~~En fonction des concentrations sériques en fer, l'utilisation d'un agent chélateur peut être recommandée, le plus spécifique étant la déféroxamine. Si nécessaire, veuillez-vous référer à son RCP.~~

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.

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 stabilisation ou régression 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 aiguë, 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). 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).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Code ATC : B03AA07: PREPARATIONS ANTIANEMIQUES.

Apport de fer ferreux.

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.

Mécanisme d'action :

Le fer est l'atome central de l'hème. Il est un constituant de l'hémoglobine et est aussi essentiel pour l'érythropoïèse.

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).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

•**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.**

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Code ATC : B03AA07 : PREPARATIONS ANTIANEMIQUES code ATC : B03AA07.

Apport de fer ferreux.

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.

Mécanisme d'action :

Le fer est l'atome central de l'hème. Il est un constituant de l'hémoglobine et est aussi essentiel pour l'érythropoïèse.

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).

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 de certains aliments ou de boissons et lors de l'administration concomitante de certains médicaments (voir rubriques 4.4 et 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.

Élimination

L'excrétion moyenne de fer chez le sujet sain est estimée à 0,8-2 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.

5.3. Données de sécurité précliniques

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.

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'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 de certains aliments ou de boissons et lors de l'administration concomitante de certains médicaments (voir rubrique **4.4 et** 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.

Élimination

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

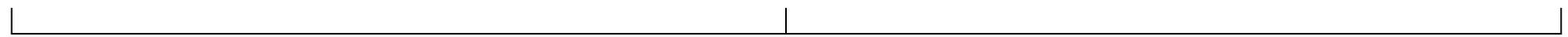
L'excrétion moyenne de fer chez le sujet sain est estimée à 0,8-**2 1** mg/ jour.

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 précliniques

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.**



ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE LA SPECIALITE FERO-GRAD VITAMINE C 500, COMPRIME ENROBE

RCP FERO-GRAD VITAMINE C 500 JANVIER 2013	RCP EN VIGUEUR FERO-GRAD VITAMINE C 500 SEPTEMBRE 2018
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Voie orale.</p> <p>Afin de limiter les effet indésirables et en raison d'un effet stimulant de la vitamine C, il est conseillé de prendre ce médicament à jeun le matin ou avant le déjeuner, mais l'horaire de la prise et éventuellement la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.</p> <p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p><u>Traitement curatif:</u></p> <p><input type="checkbox"/> <u>CHEZ L'ADULTE:</u></p> <p>100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 1 à 2 comprimés par jour.</p> <p><u>Traitement préventif:</u></p> <p><input type="checkbox"/> <u>CHEZ LA FEMME ENCEINTE:</u> en moyenne 1 comprimé par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème mois).</p> <p><u>Durée du traitement:</u></p> <p>Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.</p>	<p>En jaune : rectificatif d'AMM en date du 26/07/2017. En vert : rectificatif d'AMM en date du 10/09/2018.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Voie orale.</p> <p>Afin de limiter les effets indésirables et en raison d'un effet stimulant de la vitamine C, il est conseillé de prendre ce médicament à jeun le matin ou avant le déjeuner, mais l'horaire de la prise et éventuellement la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.</p> <p>Posologie</p> <p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p><u>Traitement curatif:</u></p> <p>CHEZ L'ADULTE:</p> <p>100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 1 à 2 comprimés par jour.</p> <p><u>Traitement préventif:</u></p> <p>CHEZ LA FEMME ENCEINTE: en moyenne 1 comprimé par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème mois).</p> <p>Durée du traitement:</p> <p>Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Voie orale.</p> <p>Les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.</p>

	<p>Les comprimés doivent être pris avant ou pendant les repas, en fonction de la tolérance gastro-intestinale. Afin de limiter les effets indésirables et en raison d'un effet stimulant de la vitamine C, il est conseillé de prendre ce médicament à jeun le matin ou avant le déjeuner, mais l'horaire de la prise et éventuellement la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.</p> <p>Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement étiologique.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>La prévention de la carence martiale du nourrisson repose sur l'introduction précoce d'une alimentation diversifiée.</p> <p>La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer.</p> <p>Un contrôle de l'efficacité est utile après 3 mois de traitement: il doit porter sur la correction de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.</p> <p>Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement étiologique.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>La prévention de la carence martiale du nourrisson repose sur l'introduction précoce d'une alimentation diversifiée.</p> <p>La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer.</p> <p>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.</p> <p>L'aspiration de comprimés de sulfate de fer dans les voies respiratoires peut induire une nécrose de la muqueuse bronchique pouvant causer une toux, une hémoptysie, une sténose bronchique et/ou une infection pulmonaire (même si l'aspiration a eu lieu des jours ou des mois avant l'apparition de ces symptômes). Les patients âgés et les patients ayant des difficultés de déglutition ne doivent être traités par des comprimés de sulfate de fer qu'après une évaluation attentive de leur risque individuel d'aspiration. L'utilisation d'autres formulations doit être envisagée. Les patients doivent solliciter un avis médical s'ils suspectent une aspiration.</p> <p>Un contrôle de l'efficacité est utile après 3 mois de traitement: il doit porter sur la correction de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).</p>

4.8. Effets indésirables

Possibilité de troubles gastro-intestinaux à type de nausées, constipation ou diarrhées.

Coloration habituelle des selles en noir ou gris noir.

Des réactions allergiques à type de rash, urticaire et exceptionnellement choc anaphylactique ont été rapportées.

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.ansm.sante.fr.

4.8. Effets indésirables

Après la mise sur le marché : les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après la mise sur le marché. La fréquence de ces réactions est considérée comme indéterminée (elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :

Possibilité de troubles gastro-intestinaux à type de nausées, constipation ou diarrhées.

Coloration habituelle des selles en noir ou gris noir.

- **Ulcérations buccales***

***dans le cas d'une administration incorrecte, lorsque les comprimés sont mâchés, sucés ou gardés dans la bouche. Les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des lésions œsophagiennes ou des nécroses bronchiques, en cas de fausse route.**

Affections du système immunitaire :

- Des réactions allergiques à type de rash, urticaire et exceptionnellement choc anaphylactique ont été rapportées.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Sténose bronchique (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.ansm.sante.fr.

ANNEXE 3 : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE LA SPECIALITE TIMOFEROL 50 MG, COMPRIME ENROBE ET TIMOFEROL, GELULE

RCP TIMOFEROL JANVIER 2016	RCP EN VIGUEUR TIMOFEROL
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.</p> <p>Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement étiologique.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.</p> <p>Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement étiologique.</p> <p>L'inhalation de gélules 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 gélules 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 gélules 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 rubrique 4.8).</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p>

RCP actuel - ampliation du 21/01/2016	RCP en vigueur
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Possibilité de troubles gastro-intestinaux : états nauséux, constipation, diarrhées. Coloration habituelle des selles en noir ou gris noir.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Possibilité de troubles gastro-intestinaux : états nauséux, constipation, diarrhées.</p> <p>Coloration habituelle des selles en noir ou gris noir.</p> <p>Sténose bronchique (voir rubrique 4.4).</p>

Déclaration des effets indésirables suspectés

[...]

Déclaration des effets indésirables suspectés

[...]