

## **gyno-TARDYFERON®**

### **Composition**

*Principes actifs:* Ferrum (II) ut Ferrosi sulfas sesquihydricus, Acidum folicum

*Excipients:* Mucoproteosum, Saccharum, Color.: E 127 (érythro-sine), Excipients pro compresso obducto.

La substance mucoprotéose est d'origine animale.

### **Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

Une dragée retard contient: Ferrum (II) 80 mg ut Ferrosi sulfas sesquihydricus et acidum folicum 0,35 mg.

### **Indications/Possibilités d'emploi**

Prévention et traitement d'une anémie ferriprive et d'un déficit en acide folique durant la grossesse, le post-partum et la période d'allaitement.

La mise en évidence d'une carence en fer et en acide folique et leur degré de gravité doivent être bien évalués et confirmés par des examens de laboratoire appropriés.

## Posologie/Mode d'emploi

Femmes adultes:

*Prévention d'une anémie ferriprive et d'un déficit en acide folique:*

1 dragée retard 1 x par jour le matin pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du quatrième mois). *Traitement d'une anémie ferriprive légère et d'un déficit en acide folique:*

1 dragée retard 1 x par jour le matin.

*Traitement d'une anémie ferriprive grave et d'un déficit en acide folique:*

1 dragée retard 2 x par jour matin et soir.

Les dragées retard doivent être prises avant les repas, avec un peu de liquide. Ne pas sucer, croquer ou garder la dragée retard dans la bouche. A prendre en entier et immédiatement avec un grand verre d'eau.

Lors d'intolérance gastro-intestinale, les dragées retard peuvent aussi être prises avec les repas.

La durée du traitement est fixée en fonction du degré de déficit en fer. Après normalisation des valeurs de l'hémoglobine, le traitement sera poursuivi pendant quelques semaines à raison d'une dragée retard par jour, le matin, jusqu'à ce que le taux de ferritine sérique indique une reconstitution satisfaisante des réserves de fer. Le succès thérapeutique doit être évalué après 3 mois de traitement par l'analyse des paramètres de l'anémie (Hb et VCM) et le dosage de la ferritine (fer sérique et saturation de la transferrine).

Si le succès thérapeutique se fait attendre, l'observance de la patiente et le diagnostic de "carence en fer" doivent être réévalués et une perte de sang qui perdure (p. ex. en cas de malnutrition, carence en vitamine B12, thalassémie, paludisme, infestation par des vers, maladie inflammatoire intestinale, VIH) doit pouvoir être exclue.

La durée totale du traitement ne devrait toutefois pas se prolonger au-delà de 6 mois.

### **Contre-indications**

- Toutes les anémies sans origine ferriprive confirmée (par ex. anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B<sub>12</sub>).
- Surcharge en fer (hémochromatoses, hémolyses chroniques; lors de transfusions fréquentes).
- Troubles de l'utilisation du fer (anémie sidéroachrestique, anémie par saturnisme, thalassémie, porphyrie cutanée tardive).
- Intolérance prouvée (par ex. en cas d'altérations inflammatoires graves du tractus gastro-intestinal).
- Affections hépatiques et rénales graves.
- Hypersensibilité connue à l'encontre du principe actif le sulfate de fer et l'acide folique ou à l'un des autres constituants du médicament.
- La prise concomitante de préparations orales et parentérales à base de fer est contre-indiquée.
- Utilisation chez les enfants.

### **Mises en garde et précautions**

Ne pas sucer, croquer ou garder la dragée retard dans la bouche en raison du risque d'atteintes (ulcération) de la paroi buccale, ainsi que des colorations des dents. A prendre en entier et immédiatement avec un grand verre d'eau.

Dans le cas de maladies inflammatoires gastro-intestinales (telles que gastrite, ulcère gastro-duodénal, maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), les préparations martiales par voie orale ne devraient être administrées

qu'avec précaution.

En cas de vidange gastrique ralentie, de sténose du pylore et en présence patente de diverticules du tractus gastro-intestinal, il est préférable d'utiliser des préparations martiales liquides plutôt que solides.

Lors d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose/galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase, gyno-Tardyferon ne devrait pas être pris en raison de la présence de saccharose.

## **Interactions**

Effet minoré des préparations martiales et des tétracyclines lors d'une administration concomitante. Les tétracyclines forment avec le fer des liaisons peu solubles, de sorte que la résorption du fer comme celle des tétracyclines est diminuée.

Les antiacides à base d'aluminium, de magnésium et de calcium, ainsi que la cholestyramine peuvent diminuer la résorption de fer.

Lors d'une thérapie martiale, la résorption de la pénicillamine, des composants aurifères et des phosphates d'origine alimentaire ou des bisphosphonates est abaissée.

La réduction de l'absorption de la thyroxine par la formation de complexes peu solubles pendant une thérapie martiale peut entraîner une hypothyroïdie. L'intervalle de temps entre la prise des deux médicaments doit être d'au moins 2 heures.

D'autres médicaments, dont la biodisponibilité peut être diminuée par une prise concomitante de préparations à base de fer sont par ex. les quinolones, la méthyl dopa, la levodopa et la carbidopa. Dans le cas où un traitement concomitant avec ces médicaments ne peut être évité, il faut respecter un délai d'au moins 3 heures entre les prises.

L'administration orale simultanée de préparations à base de fer et de salicylates, de phénylbutazone ou d'oxyphénbutazone peut induire une

potentialisation réciproque de l'effet irritant sur les muqueuses gastro-intestinales.

L'administration concomitante de chloramphénicol peut retarder la réponse à la thérapie martiale.

La consommation concomitante de constituants alimentaires riches en phytates, phosphates (p.ex. œufs) et en tanins (en particulier thé noir et café), limite la résorption du fer, alors que le poisson et les aliments riches en acide ascorbique et en acides contenus dans les fruits l'augmentent.

L'abus chronique d'alcool peut réduire la concentration sanguine d'acide folique et en augmentant la résorption de fer conduire à une surcharge martiale.

Les sulfonamides, les antiépileptiques et les barbituriques entravent l'absorption de l'acide folique.

### **Grossesse/Allaitement**

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation chez la femme enceinte. Les expérimentations animales n'ont révélé aucune toxicité directe ni indirecte ayant une incidence sur la grossesse, le développement embryonnaire, le développement fœtal et/ou le développement post-natal.

On ne connaît pas la quantité de fer et d'acide folique qui passe dans le lait maternel à partir de gyno-Tardyferon et l'on ignore si des effets indésirables peuvent se manifester chez l'enfant allaité par une mère sous traitement. La possibilité de survenue de tels effets paraît cependant peu probable.

gyno-Tardyferon est pris pendant la grossesse et l'allaitement sur prescription médicale (cf. "Indications/Possibilités d'emploi").

### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

gyno-Tardyferon n'a aucune influence sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines.

### **Effets indésirables**

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence, en utilisant la convention suivante:

Très fréquent: (>1/10)

Fréquent: (>1/100 jusqu'à <1/10)

Occasionnel: (> 1/1000 jusqu'à <1/100)

Rare: (>1/10'000 jusqu'à <1/1'000)

Très rare: (<1/10'000)

#### *Affections gastro-intestinales:*

Fréquent: nausées, sensation de réplétion, douleur abdominale, diarrhée et constipation.

Occasionnel: coloration foncée des selles, inflammation aiguë de l'estomac (gastrite), malaise et douleurs épigastriques (dyspepsie), vomissements.

Fréquence non connue: coloration réversible des dents, lésions inflammatoires de la muqueuse buccale (en cas de mésusage).

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:*

Occasionnel: laryngite.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané:*

Occasionnel: prurit, éruption érythémateuse.

*Affections du système immunitaire:*

Fréquence inconnue: réaction d'hypersensibilité et urticaire.

## **Surdosage**

### *Surdosage aigu*

La prise accidentelle de doses orales massives de 2 g de sulfate de fer (II) peut provoquer des intoxications sévères pouvant être mortelles. Le seuil de la dose de fer à effets toxiques est considérablement plus faible chez l'enfant que chez l'adulte.

Chez l'enfant en bas âge, une dose globale d'environ 0,5 g peut déjà provoquer une intoxication dangereuse et une dose de 1 g peut être mortelle. En cas de surdosage aigu, les premiers symptômes apparaissent (env. ½ - 2 heures après l'ingestion) à la suite d'une gastro-entérite hémorragique: nausées, vomissements violents, fortes douleurs abdominales, diarrhées, puis après un temps de latence, tachycardie, baisse de la tension artérielle, dyspnée et cyanose.

Dans les cas graves, et parfois après une amélioration apparente de 24 à 48 heures, le passage de quantités importantes de fer dans le sang provoque des crampes, des paralysies, une hépatite toxique, une insuffisance rénale, une acidose métabolique avec respiration de Cheyne-Stockes, un œdème du poumon, un collapsus circulatoire, un coma et la mort.

### *Traitement*

Le traitement d'une *intoxication légère à moyenne* consiste à provoquer des vomissements et à procéder si nécessaire à un lavage gastrique avec une solution à 1 % de bicarbonate de sodium dans les premières heures qui suivent l'intoxication. Il faut tenir compte du fait que des vomissements provoqués en présence d'une paroi gastrique déjà

endommagée comportent le risque de perforation gastrique. En outre, la consommation d'œufs crus et de lait peut conduire à la formation de complexes avec les ions de fer et de ce fait diminuer la résorption de fer.

En cas d'intoxication *grave*, en particulier lorsque le fer sérique dépasse la capacité totale de fixation du fer ( $3,5 \text{ mg/l} = 63 \mu\text{M}$ ), il convient d'administrer le ferrochélateur déféroxamine, en tant qu'antidote spécifique, par voie orale et parentérale.

Le dimercaprol est contre-indiqué en raison de la formation de complexes toxiques.

Le traitement consiste par ailleurs à contrôler par les mesures habituelles le collapsus circulatoire et les autres symptômes, en particulier les troubles de l'équilibre hydrique et acido-basique.

Des suites tardives à une intoxication aiguë peuvent se manifester 2 à 6 semaines après le surdosage par une occlusion intestinale, une sténose du pyllore et des cicatrisations graves de la muqueuse gastrique.

Les quantités d'acide folique contenues dans la préparation écartent tout risque de surdosage en acide folique.

#### *Surdosage chronique*

Un surdosage chronique peut se manifester par une hémossidérose et une hémochromatose. Il est avant tout possible lorsqu'une anémie réfractaire au traitement est diagnostiquée à tort comme anémie ferriprive.

### **Propriétés / Effets**

Code ATC: B03AD03

### *Mécanisme d'action/Pharmacodynamie*

gyno-Tardyferon est une préparation martiale «slow-release». Grâce à l'adjonction de mucoprotéose dans la composition galénique du noyau de gyno-Tardyferon, la libération des ions  $Fe^{2+}$  est retardée et une concentration initiale élevée en fer est évitée. Cela permet de réduire le pourcentage d'effets secondaires indésirables et de faciliter l'observance. De même, la libération retardée du fer conduit à la présence d'ions  $Fe^{2+}$  également dans les segments distaux de l'intestin. Ces segments sont capables d'absorber le fer grâce à un processus d'adaptation alors qu'en cas de saturation martiale, l'absorption intestinale reste pratiquement limitée aux segments supérieurs de l'intestin.

Comme pour toutes les préparations à base de fer, gyno-Tardyferon n'exerce aucun effet sur l'érythropoïèse ou sur une anémie non ferriprive (et/ou déficit en acide folique).

### **Pharmacocinétique**

#### *Absorption/Distribution*

Administré par voie orale, le fer soluble tel qu'il se trouve dans gyno-Tardyferon est absorbé principalement dans le duodénum et dans le jéjunum proximal.

L'absorption de fer est fonction des réserves en fer de la patiente et du mode d'administration de la préparation (à jeun, 2 heures avant les repas, durant les repas). Lorsque gyno-Tardyferon est pris selon les recommandations posologiques (peu avant ou durant les repas), l'absorption de fer, mesurée sur la base des taux sériques de fer, est plus élevée qu'avec une libération du fer non retardée, c'est-à-dire sans mucoprotéose.

Après l'administration journalière de 2 dragées retard de gyno-Tardyferon (160 mg de  $Fe^{2+}$ ), prises juste avant les repas par des sujets anémiques

aux réserves vides en fer (ferritine sérique < 10 g/l), les concentrations sériques ont augmenté de façon continue pour atteindre au bout de 4 heures des valeurs maximales.

Pour évaluer la biodisponibilité, il est toutefois nécessaire de connaître l'utilisation de l'apport oral en fer, à savoir la fraction du fer fixé sur l'hémoglobine à partir de gyno-Tardyferon. Mesurée grâce à du gyno-Tardyferon contenant du fer radioactif ( $^{54}\text{Fe}$ ), cette fraction atteint dans des conditions thérapeutiques les 25%, ce qui représente quasiment une valeur théorique maximale pouvant être obtenue.

L'absorption du fer est en corrélation étroite avec le degré de sidéropénie. Pour des valeurs basses d'hémoglobine et un faible remplissage des réserves de fer, elle est la plus élevée et diminue au fur et à mesure que ces paramètres reviennent à la normale. Elle ne peut pas dépasser la capacité maximale de transport des protéines de transport, même si l'on administre des doses élevées de fer; cette capacité peut être limitée par l'administration concomitante de certains aliments et médicaments (cf. «Interactions»).

Dans le sang, les ions ferreux sont liés à la transferrine et transportés à leur site d'utilisation. Dans le foie, la rate et la moelle osseuse, le fer est stocké sous forme de ferritine.

Acide folique:

L'acide folique est résorbé rapidement et sans problème à partir de l'enveloppe de la dragée surtout dans l'intestin grêle, particulièrement le duodénum et le jéjunum. Après l'administration d'une seule dragée retard de gyno-Tardyferon, un pic plasmatique d'acide folique de  $43,7 \pm 25,6$  ng/ml est atteint après 99 minutes et est doublé pour 2 dragées retard.

*Métabolisme/Élimination*

Seule une faible partie du fer libéré par la dégradation de l'hémoglobine (20 à 30 mg par jour) est excrétée (1 – 2 mg par jour, essentiellement par les fèces). La plus grande partie est réutilisée par l'organisme, principalement pour la synthèse de l'hémoglobine.

Le fer et l'acide folique franchissent la barrière placentaire et passent en faibles quantités dans le lait maternel.

### **Données précliniques**

Il n'existe aucune donnée spécifique pertinente pour l'utilisation de la préparation.

### **Remarques particulières**

#### *Informations*

Comme avec toute thérapie martiale orale, la prise de gyno-Tardyferon peut entraîner une coloration foncée des selles et simuler un méléna.

#### *Conservation*

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage avec la mention «EXP».

#### *Remarques concernant le stockage*

Conserver à température ambiante (15 - 25 °C).

Du fait que le plus petit emballage de gyno-Tardyferon avec 30 dragées retard contient une dose totale de fer dont l'ingestion accidentelle par l'enfant en bas âge peut provoquer une intoxication mettant en jeu le pronostic vital, ce médicament doit être impérativement tenu hors de la portée des enfants.

**Numéro d'autorisation**

39'859 (Swissmedic)

**Présentations**

gyno-Tardyferon drag ret 30\*

gyno-Tardyferon drag ret 100\* (C)

**Titulaire de l'autorisation**

Pierre Fabre Pharma SA, 4123 Allschwil

**Mise à jour de l'information**

Février 2017