FER AP-HP 2,5 mg NOURRISSON gélule

Fiche d'utilisation destinée aux professionnels de santé

STATUT

Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 74064665

PRÉSENTATION

Gélule taille n°3 (volume : 0,3 cm^3 / taille : 16 mm), de couleurs bleue et blanche (1)
Étui de 100 gélules

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

COMPOSITION

Fer métal ..... 2,5 mg
(sous forme de sulfate ferreux heptahydraté : 12,5 mg)
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté
Autres excipients
Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium
Enveloppe de la gélule : dioxyde de titane, érythrosine, gélatine, indigotine ..... pour une gélule

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM

Traitement préventif de l'anémie par carence martiale du prématuré et du nourrisson

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (2)

Posologie

Traitement préventif de la carence martiale du nouveau-né

• Nouveau-né pré-terme ou hypotrophique non traité par érythropoïétine : 2 à 2,5 mg/kg/j de fer. Le traitement doit débuter en même temps que l'alimentation entérale et au plus tard à l'âge de 8 semaines post-natales. Si la ferritinémie est inférieure à 50 µg/L à un âge post-natal de moins de 2 mois, ou entre 10 et 20 µg/L après l'âge de 2 mois, la posologie est augmentée à 5 mg/kg/j, sans dépasser un apport total de 15 mg/j de fer. Lorsque l'enfant est alimenté par un lait industriel, la posologie doit être adaptée en fonction de la teneur en fer du lait utilisé.

• Nouveau-né pré-terme ou hypotrophique traité par érythropoïétine : 6 à 8 mg/kg/j de fer pendant toute la durée du traitement par érythropoïétine, sans dépasser 15 mg/j de fer. La posologie est reprise comme indiqué précédemment à l'arrêt du traitement par érythropoïétine.

• En cas d'anémie périnatale par spoliation sanguine :
- Si l'anémie a entraîné une ou plusieurs transfusions : la supplémentation en fer doit être retardée jusqu'à la fin prévisible du recours aux transfusions, ou jusqu'à ce que la ferritinémie soit redescendue au-dessous de 400 µg/L.
- Si l'anémie n'a pas entraîné de transfusion : des apports supérieurs à ceux préconisés chez le nouveau-né non anémique à la naissance sont nécessaires.

Traitement préventif de la carence martiale du nourrisson né eutrophique à terme

En cas d'allaitement au sein exclusif, la posologie est de 1 mg/kg/j de fer. Le traitement doit être instauré à partir de l'âge de 4 mois et au plus tard à l'âge de 6 mois.
En cas d'allaitement artificiel ou d'allaitement mixte, la posologie doit être adaptée en fonction de la teneur en fer du lait utilisé.

Durée du traitement
Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, voire 12 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer du nourrisson.

Mode d'administration
Voie orale
Ouvrir la gélule et diluer la poudre dans un peu d'eau. Remarque : les excipients ne se dissolvent pas tous dans l'eau et un léger dépôt peut donc persister.
La dose quotidienne doit être si possible répartie en plusieurs prises.

CONTRE-INDICATIONS (2)
- Hypersensibilité à l'un des constituants *(Cf. «* Composition »*)*
- Anémie sans carence en fer ou anémie réfractaire
- Insuffisance médullaire
- Surcharge martiale
- Thalassémie

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (2)
- L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas corrigée par un traitement martial.
- Le contrôle de l'efficacité est utile après 3 mois de traitement : il porte sur la correction de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer et ferritine sériques).
- En cas d'intolérance digestive, il est parfois nécessaire de diminuer la posologie, voire d'interrompre provisoirement le traitement.
- Le traitement doit être suspendu en cas d'épisode diarrhéique aigu, viral ou autre.
- Le traitement doit également être suspendu dans les jours suivant une transfusion tant que la ferritinémie n'est pas redescendue au-dessous de la limite supérieure des valeurs usuelles (inférieure à 400 µg/L).
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les malades présentant une intolérance au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
- Rappel : ce médicament est destiné au traitement des nouveau-nés et nourrissons, le contenu de la gélule doit être dilué dans un peu d'eau.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS
• **Évalué dans le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (3)

Associations déconseillées
+ Sels de fer par voie injectable : Lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Précautions d'emploi en cas d'associations
+ Bictégravir **:** Diminution de près des deux tiers de l'absorption du bictégravir en cas d'ingestion simultanée ou à jeun. Prendre le bictégravir au moins 2 heures avant les sels de fer, ou en même temps qu'un repas.

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

+ Cyclines : 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).

+ Inhibiteurs d'intégrase (bictégravir, dolutégravir, raltégravir) : diminution de l'absorption digestive des inhibiteurs d'intégrase. Prendre les sels de fer à distance de l'antirétroviral (plus de 2 heures, si possible).

+ Lévodopa : diminution de l'absorption digestive de la levodopa. Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa (plus de 2 heures si possible).

+ Méthyldopa : diminution de l'absorption digestive de la méthyldopa (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la méthyldopa (plus de deux 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).

+ Roxadustat : la prise de cation divalent peut diminuer l'absorption intestinale et, potentiellement, l'efficacité du roxadustat pris simultanément. Prendre le roxadustat à distance des sels de fer (plus de 1 heure, 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).

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

+ Les topiques gastro-intestinaux (4), associés ou non, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible). Il existe différentes grandes classes de topiques gastro-intestinaux :

- Les adsorbants de l'acidité gastrique (charbon activé, charbon végétal officinal)
- Les pansements gastro-intestinaux (argiles et apparentés (diosmectite, monmectite), la povidone (cropovidone) et les alginates.
- Les anti-acides d'action locale (gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesseches, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, oxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, hydrotalcite, magaldrate, kaolin lourd, trisilicate de magnésium
- Le lanthane

Association à prendre en compte

+ Acide acétohydroxamique : diminution de l'absorption digestive de ces deux médicaments par chélation du fer

GROSSESSE, ALLAITEMENT et FERTILITÉ (6,7)

Grossesse

Les données cliniques collectées sur des milliers de femmes traitées peuvent exclure un effet délétère du sulfate ferreux sur la grossesse.

Allaitement

Le fer est présent en faible quantité dans le lait maternel. Sa concentration est indépendante des apports maternels. En conséquence, aucun effet chez le nouveau-né/nourrisson n'est attendu.

Fertilité
Les études animales n'indiquent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle.

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES
Effets sur la vigilance
Le fer métal ne figure pas dans les listes mentionnées dans les arrêtés du 8 août 2008 et du 13 mars 2017 relatifs à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (7,8).
Le fer métal entre dans la composition de spécialités commercialisées en France. Il n'a aucun effet, ou un effet négligeable, sur la vigilance (2,5,6,9).

EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MeDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10000), indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Œdème laryngé	
Affections gastro intestinales	Altération de la couleur des fèces Constipation Diarrhée Distension abdominale Douleur abdominale Nausée	Dyspepsie Fèces anormales Gastrite Vomissement	Ulcération buccale Mélanose gastrointestinale*
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit Eruption érythémateuse	Urticaire

* 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 (5,9).

Signalez tout effet indésirable
- au CRPV de rattachement
- ou à l'EP de l'AP-HP : infomed.pv@aphp.fr - Tel : 01 46 69 90 63

SURDOSAGE (2,6)
Après ingestion massive, des cas de surdosage avec des sels de fer ont été décrits, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans. Le risque de toxicité lié à un surdosage commence à la dose de fer élémentaire de 20 mg/ kg et augmente à partir de 60 mg/ kg.
Une intoxication au fer évolue en 5 phases symptomatiques successives :
1) Une phase digestive avec irritation de la muqueuse gastro-intestinale, douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée et saignement (hématémèse, méléna) pouvant évoluer vers une nécrose.

2) Une phase de latence clinique avec amélioration voire disparition des manifestations gastro-intestinales.
3) Une phase systémique avec apparition d'une acidose métabolique avec trou anionique, coagulopathie et instabilité hémodynamique (hypovolémie, hypotension) avec hypo perfusion des organes (insuffisance rénale aigüe, léthargie et coma souvent convulsif) pouvant aller jusqu'à un état de choc.
4) Une phase d'hépatotoxicité pouvant aller d'une élévation des transaminases à une coagulopathie et encéphalopathie hépatique.
5) A 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.

Conduite à tenir en cas de surdosage (en urgence)
Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 %.
L'utilisation d'un agent chélateur est efficace, le plus spécifique étant la déféroxamine, principalement lorsque la concentration en fer sérique est supérieure à 5 µg/mL.
L'état de choc, la déshydratation et les anomalies acido-basiques sont traités de façon classique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

- Classe et code ATC : B-Sang et organes hématopoiétiques. B03AA-Fer bivalent, préparations orales. B03AA07

- Propriétés pharmacologiques :

Antianémique
Le fer est un constituant essentiel de l'organisme, il est nécessaire à la formation de l'hémoglobine et aux processus d'oxydation des tissus vivants (5).

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Le fer, sous forme de sulfate ferreux, comme les sels ferreux en général, est faiblement absorbé (10 à 20 % de la dose ingérée). Cette 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 (*Cf.* « Mises en garde et Précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») (5).
Elle est notablement augmentée par un apport parallèle en vitamine C et, inversement, est diminuée en cas d'apport parallèle en fibres. L'absorption a lieu principalement au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum (2).

Distribution
Les réserves de fer se situent essentiellement au niveau du foie et de la rate.
La transferrine sert au transport du fer dans la circulation sanguine, surtout au niveau de la moelle osseuse où il est incorporé à l'hémoglobine (5).
Biotransformation
Le fer est un ion métallique, non métabolisé par le foie (5).

Elimination
L'excrétion moyenne de fer chez le sujet sain est estimée à 0,8 - 1 mg/j.
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).

Données de sécurité non clinique (5)
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain (5).

Pour toute demande d'information sur nos médicaments,
contactez notre service d'information médicale InfoMed : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANSM. Taille des capsules à enveloppe dure (gélules) [Internet]. 2017. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/taille-des-capsules-a-enveloppe-dure-gelules.pdf

2. ANSM. RCP FER AP-HP 0,5 mg NOUVEAU-NE, gélule [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63333712&typedoc=R&ref=R0264064.htm

3. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

4. Faure S. Topiques gastro-intestinaux. Actualités Pharmaceutiques. 2015;54(550):57-61.

5. ANSM. RCP TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68269288

6. ANSM. RCP TIMOFEROL, gélule [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65120677&typedoc=R&ref=R0133450.htm

7. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/

8. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte

9. ANSM. FERROSTRANE 0,68 % sirop FER (sodium ferédétate) 34 mg/5 ml sirop [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/ferrostrane-0-68-sirop-6765.html

10. ANSM. RCP TARDYFERON 20 mg/mL ENFANTS ET ADULTES, solution buvable [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0284530.htm