

# FERRO-GRADUMET®

## Composition

### *Principes actifs*

Principe actif: fer (II) sous forme de sulfate de fer (II) sec.

### *Excipients*

1 comprimé retard contient: copolymère de méthacrylate de méthyle crylate/d'acrylate de méthyle, lactose monohydraté (19,4 mg), povidone K30, stéarate de magnésium, dioxyde de titane (E 171), hypromellose, éthylcellulose, citrate de triéthyle, monooléate de sorbitane, huile vierge de ricin, saccharine de sodium (contient 0,01 mg de sodium) et érythrosine (E 127).

## Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

1 comprimé retard contient:

105 mg de fer (II) sous forme de sulfate de fer (II).

## Indications/Possibilités d'emploi

Anémie hypochrome par carence en fer, carence martiale latente (sans anémie).

La carence en fer et son étendue doivent être établies par diagnostic et confirmées par des analyses de laboratoire appropriées et sa cause devra, dans la mesure du possible, être écartée.

## Posologie/Mode d'emploi

### *Posologie*

Adultes et adolescents à partir de 12 ans et ayant un poids corporel supérieur à 40 kg

1 ou 2 comprimés par jour avant le petit déjeuner, suivant la sévérité de l'anémie. Avaler les comprimés sans les croquer.

L'efficacité du traitement est attestée par une augmentation du taux d'hémoglobine de 2 à 3 g/dl en l'espace de 3 semaines. Pour reconstituer les réserves de fer de l'organisme, il faut poursuivre le traitement (pendant env. 3 mois) après la normalisation du taux d'hémoglobine, mais la durée de traitement ne doit pas dépasser 6 mois.

### *Mode d'emploi*

Ne pas sucer, croquer ou garder les comprimés en bouche, mais les avaler en entier avec de l'eau.

En fonction de la tolérance gastro-intestinale, les comprimés doivent être pris avant ou pendant les repas.

## Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants selon la composition.

Toutes les anémies sans origine ferriprive confirmée (p. ex. anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B<sub>12</sub>).

Surcharge en fer (hémochromatoses, hémolyses chroniques; lors de transfusions sanguines fréquentes).

Anomalies de l'utilisation du fer (anémie sidéroachrestique, anémie du saturnisme, thalassémie).

Intolérance prouvée (p. ex. en cas d'altérations inflammatoires graves du tractus gastro-intestinal, en cas de diverticules gastro-intestinaux et d'occlusion intestinale).

Affections hépatiques et rénales graves.

Une administration concomitante de préparations de fer parentales et orales est contre-indiquée.

Les comprimés retard de Ferro-Gradumet sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 12 ans et de moins de 40 kg de PC en raison de leur teneur en fer.

### **Mises en garde et précautions**

Les préparations orales de fer doivent être utilisées avec prudence chez les patients souffrant de gastrite, d'ulcère gastrique ou intestinal, de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse.

En raison du risque d'ulcères buccaux et de coloration des dents, ces comprimés ne doivent pas être sucés ni croqués ou gardés en bouche, mais être avalés en entier avec de l'eau. L'aspiration de comprimés de sulfate de fer dans les voies respiratoires peut entraîner une nécrose de la muqueuse bronchique qui peut causer de la toux, des hémoptysies, des sténoses bronchiques et/ou des infections pulmonaires (également lorsque l'aspiration remonte à des jours et mois avant la survenue de ces symptômes). Les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition ne doivent être traités par des comprimés de sulfate de fer qu'après avoir soupesé soigneusement leur risque individuel d'aspiration. L'utilisation d'autres formulations doit être envisagée. En cas de suspicion d'aspiration, les patients doivent consulter un médecin. La surveillance de l'efficacité est judicieuse au bout de 3 mois de traitement et doit comprendre la correction de l'anémie (Hb, GMV) et la restauration des stocks en fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).

En cas de ralentissement de l'évacuation gastrique et de sténose du pylore, les préparations liquides de fer sont préférables aux formes solides.

La prudence est de mise en cas d'abus chronique d'alcool, car celui-ci peut provoquer une surcharge en fer par le biais d'une augmentation de la résorption du fer.

En cas d'inefficacité du traitement (l'efficacité se traduisant par une augmentation du taux d'hémoglobine d'environ 0,1 g/dl de sang/jour et d'environ 2 à 3 g/dl au bout de 3 semaines), il faut vérifier l'observance du traitement par le patient, s'assurer qu'il s'agit bien d'un déficit en fer et exclure toute hémorragie persistante (p. ex. maladie de Rendu-Osler).

Une administration parentérale supplémentaire de cyanocobalamine peut s'avérer nécessaire lors de carence en vitamine B12.

Une administration supplémentaire d'acide folique peut être nécessaire lors d'anémies hémolytiques, d'infections chroniques, de thérapies anticonvulsives ou d'alcoolisme.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas utiliser ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

### **Interactions**

#### *Fer*

L'administration concomitante de certains antiacides (contenant p. ex. du carbonate de calcium et du silicate de magnésium) perturbe la résorption intestinale du fer, car il se forme alors des complexes difficilement solubles. C'est pourquoi les préparations de fer administrées par voie orale ne doivent pas être prises dans l'heure précédant ou les deux heures suivant la prise d'un antiacide.

Les tétracyclines forment également des complexes peu solubles avec le fer, ce qui a pour effet de diminuer à la fois la résorption du fer et celle des tétracyclines. Si la prise des deux

médicaments est nécessaire, il faut administrer les tétracyclines trois heures après ou deux heures avant la préparation de fer.

La colestyramine diminue également la résorption intestinale du fer.

Pendant un traitement martial, la résorption de la pénicillamine, des dérivés de l'or et des phosphates apportés par l'alimentation est diminuée. Si un patient doit prendre des préparations de pénicillamine pendant un traitement martial, il faut respecter un intervalle d'au moins deux heures entre la prise des deux produits.

La prise concomitante de préparations orales de fer et de quinolones orales (p. ex. ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine) peut provoquer une diminution de l'absorption orale et donc des concentrations sériques et urinaires des quinolones. Il ne faut donc pas prendre les préparations orales de fer en même temps que des quinolones ou dans les deux heures suivant la prise orale de quinolones.

Lors de l'administration orale de préparations de fer, la résorption de la thyroxine est inhibée par le fer, ce qui peut influencer le résultat du traitement. *In vitro*, la thyroxine et le fer forme des complexes insolubles. Il faut respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise des deux préparations.

L'administration orale concomitante de préparations de fer et de salicyllates de phénylbutazone ou d'oxyphenbutazone peut induire un renforcement mutuel des effets, par le biais de l'effet irritant sur la muqueuse gastro-intestinale.

En cas d'administration concomitante de chloramphénicol, l'effet thérapeutique du fer peut être retardé.

La résorption du fer est diminuée par la prise concomitante de certains aliments et produits d'agrément riches en phytates (certains légumes, céréales), en phosphates (p. ex. les œufs) et en acide tannique (en particulier le thé noir et le café). Il ne faut donc pas prendre les préparations orales de fer dans l'heure précédant ou dans les deux heures suivant la prise de tels aliments et produits stimulants.

Le poisson et les aliments riches en acide ascorbique et en acide citrique ou tartrique augmentent la résorption du fer.

### **Grossesse, Allaitement**

Bien qu'aucune étude contrôlée des effets de Ferro-Gradumet chez l'animal ou chez la femme enceinte ne soit disponible, la possibilité d'effet néfaste pour le fœtus semble peu probable.

On ignore la quantité de fer qui passe dans le lait maternel en cas de traitement par Ferro-Gradumet et on ne sait pas non plus si l'administration à une femme pendant l'allaitement peut avoir des effets indésirables pour le nourrisson. La possibilité d'apparition de tels effets paraît cependant peu probable.

Ferro-Gradumet peut être 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**

Aucun effet connu.

### **Effets indésirables**

Les effets indésirables sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante:

*très fréquents* ( $\geq 1/10$ ); *fréquents* ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); *occasionnels* ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ); *rares*

( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ); *très rares* ( $< 1/10\ 000$ ); *fréquence inconnue* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### Affections gastro-intestinales

Occasionnels: manque d'appétit et troubles gastro-intestinaux (nausées, crampes d'estomac, vomissements, diarrhée, constipation, coloration foncée des selles).

Au besoin, on peut prescrire le médicament pendant les repas, pour améliorer la tolérance, mais le taux de résorption est alors moindre (voir aussi «Propriétés/Effets», «Absorption» et «Interactions»).

Dans de très rares cas, on a observé une perforation d'un diverticule duodénal ou jéjunal après l'administration de Ferro-Gradumet.

Fréquence inconnue:

ulcérations buccales\*

*\* En cas d'administration incorrecte, lorsque les comprimés sont mâchés, sucés ou gardés dans la bouche. En particulier, les patients âgés et les patients atteints de troubles de la déglutition présentent un risque de lésions œsophagiennes ou de nécrose bronchique en cas d'administration incorrecte.*

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence inconnue: des cas isolés de réactions allergiques tels qu'éruptions cutanées allant jusqu'à l'anaphylaxie ont été rapportés.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

## **Surdosage**

### *Surdosage aigu*

Compte tenu de la libération retardée du sulfate de fer, les signes d'intoxication peuvent eux aussi apparaître après un certain délai.

Les effets toxiques d'une intoxication aiguë par le fer résultent à la fois des effets corrosifs sur la muqueuse gastro-intestinale et des effets métaboliques et hémodynamiques qui sont dus à un excès d'ions de fer.

En cas d'intoxication aiguë par le fer, on note d'abord (environ 30 minutes à 2 heures après la prise) une gastro-entérite hémorragique se traduisant par des nausées, des vomissements intenses, de vives douleurs abdominales et une diarrhée; puis, quelque temps plus tard, apparaissent une tachycardie, une chute de tension, une dyspnée et une cyanose. Dans les cas graves, on note (éventuellement après une amélioration apparente pendant 24 à 28 heures), divers phénomènes qui sont dus au passage d'importantes quantités de fer dans le sang: convulsions, paralysies, hépatite toxique, insuffisance rénale, acidose métabolique et dyspnée de Cheyne-Stokes, œdème pulmonaire, collapsus circulatoire, coma et décès.

L'absorption de plus de 40 à 70 mg de fer élémentaire par kg de poids corporel (ce qui équivaut à 2,4–4,2 g pour une personne dont le poids corporel est de 60 kg) peut déjà causer de graves empoisonnements.

Chez l'enfant en bas âge, une dose totale d'environ 0,5 g de fer peut déjà induire un tableau menaçant le pronostic vital et une dose de 1 à 2 g peut être mortelle. Il résulte des expériences réalisées que, dans des cas létaux, ce sont le plus souvent des quantités de 2 à 10 g qui ont été absorbées.

2 à 6 semaines après une intoxication aiguë par le fer, on peut noter des complications tardives: occlusion intestinale, sténose du pylore et lésions cicatricielles graves de la muqueuse gastrique.

En cas de surdosage, il faut accélérer l'élimination des comprimés en déclenchant des vomissements et, au besoin, en réalisant ensuite un lavage d'estomac. Ne jamais oublier que le déclenchement de vomissements fait encourir le risque de perforation gastrique quand la paroi de l'estomac présente déjà des lésions. Immédiatement après les vomissements, il faut administrer un laxatif salin afin d'accélérer le transit intestinal des comprimés restants.

En cas d'intoxication grave, surtout quand le taux plasmatique de fer dépasse la capacité de fixation du fer ( $3,5 \text{ mg/l} = 63 \text{ } \mu\text{M}$ ), il faut administrer l'antidote spécifique (déféroxamine, une substance chélatrice) par voie orale et parentérale.

Quand les mesures susmentionnées ne permettent pas d'éliminer du tractus gastro-intestinal une forme orale solide de fer prise à une dose potentiellement mortelle, il faut envisager une exsanguino-transfusion et une intervention chirurgicale.

Pour le traitement d'une intoxication par le fer, l'hémodialyse n'est que peu efficace.

Pour le reste, le traitement repose sur les méthodes habituelles qui permettent de corriger le collapsus circulatoire et les autres symptômes, en particulier les désordres de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique.

#### *Surdosage chronique*

Une surcharge prolongée en fer peut se manifester par une hémossidérose et une hémochromatose. De tels phénomènes se produisent essentiellement lorsqu'une anémie, imputée à tort à une carence martiale, se montre réfractaire au traitement.

#### **Propriétés/Effets**

*Code ATC*

B03AA07

#### *Mécanisme d'action/Pharmacodynamique*

Ferro-Gradumet est un médicament destiné au traitement des carences en fer. Il contient du fer ( $\text{Fe}^{2+}$ ) sous une forme pouvant être absorbée et utilisée par le corps. Le médicament est indiqué pour éliminer les symptômes causés par une carence en fer. Comme tous les médicaments à base de fer, Ferro-Gradumet n'a pas d'effet sur l'érythropoïèse ou sur une anémie dont la cause n'est pas une carence en fer.

Le sulfate de fer est enrobé dans une matrice poreuse, inerte, en matière plastique, à partir de laquelle il est libéré de façon continue et retardée pendant le passage dans le tractus gastro-intestinal. La matrice est ensuite éliminée dans les selles. Grâce à la libération retardée du principe actif, les effets secondaires gastro-intestinaux sont atténués et le produit peut être pris à jeun, même par les malades sensibles, ce qui améliore sa résorption.

Le fer contenu dans Ferro-Gradumet atteint la moelle osseuse rouge après absorption dans le sang où il est incorporé dans les nouveaux érythrocytes; ceux-ci circulent env. 120 jours jusqu'à leur désintégration dans les cellules réticuloendothéliales. Dans cette phase, une partie du fer est liée dans le plasma par la transferrine, pendant que l'autre partie est stockée sous forme de ferritine dans les cellules réticuloendothéliales d'où elle est peu à peu libérée dans la circulation sanguine. Le fer est en outre contenu dans la myoglobine, le hème

et dans les enzymes dépendant du fer tels que le cytochrome C, la catalase, la peroxydase, la xanthinoxidase ainsi que les enzymes mitochondriales.

Une thérapie de poursuite est maintenue pendant 3 mois dès la normalisation du taux d'hémoglobine pour soutenir une reconstitution de réserve de fer de l'organisme.

#### *Efficacité clinique*

Aucune donnée disponible.

#### **Pharmacocinétique**

##### *Absorption*

Le comprimé retard garantit une libération retardée de sulfate de fer. Seule une faible fraction est libérée dans l'estomac. La libération se fait essentiellement dans la partie supérieure de l'intestin grêle; c'est également là que la résorption est maximale.

La résorption du fer dépend pour beaucoup de l'importance de la carence en fer. Le taux de résorption est maximal (il peut atteindre 30%) lorsque le taux d'hémoglobine est faible et lorsque les réserves en fer sont peu importantes; plus ces paramètres se normalisent, plus le taux de résorption du fer diminue (il peut diminuer au maximum à 2% environ). Même avec des doses fortes de fer, ce taux ne peut pas dépasser la capacité maximale de transport des protéines de transport; en revanche, il peut être diminué par la prise concomitante de certains aliments et médicaments (voir «Interactions»). La résorption est généralement meilleure en cas de prise à jeun.

Chez des sujets sains, le taux de résorption du fer après la prise de Ferro-Gradumet à jeun est comparable à celui des comprimés ordinaires non-retardés de sulfate de fer (II).

##### *Distribution*

Dans le sang, les ions de fer sont transportés au site de leur utilisation sous forme fixée à la transferrine. Le fer est stocké sous forme de ferritine dans le foie, la rate et la moelle osseuse.

Le fer franchit la barrière placentaire et passe en faible quantité dans le lait maternel.

##### *Métabolisme*

Aucune donnée disponible.

##### *Élimination*

Sur l'ensemble de la quantité de fer libérée par la dégradation de l'hémoglobine (20 à 30 mg par jour), seule une faible fraction (1 à 2 mg par jour) est éliminée (essentiellement dans les selles). La très grande majorité est réutilisée par l'organisme, essentiellement pour la synthèse de l'hémoglobine.

#### **Données précliniques**

Aucune donnée préclinique pertinente n'est connue pour l'utilisation de Ferro-Gradumet.

#### **Remarques particulières**

##### *Influence sur les méthodes de diagnostic*

Pendant un traitement par le fer, la recherche de sang occulte dans les selles peut donner un résultat faussement positif.

La coloration sombre des selles survenant sous traitement n'a aucune signification pathologique.

##### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

---

*Remarques particulières concernant le stockage*

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

La boîte de 30 comprimés retard de Ferro-Gradumet contient déjà une dose totale de fer qui peut provoquer une intoxication engageant le pronostic vital en cas de prise accidentelle par un enfant en bas âge. Il faut donc impérativement conserver ce médicament hors de portée des enfants.

**Numéro d'autorisation**

31644 (Swissmedic)

**Présentation**

30 et 90 comprimés retard (D)

**Titulaire de l'autorisation**

Farmaceutica Teofarma (Suisse) SA, Lugano

**Mise à jour de l'information**

Mai 2022.