RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TONIFER 20 mg/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Quantité correspondant à fer élément..... 20,00 mg
(Sous forme d'd'hydroxyde ferrique-saccharose)

pour 1 mL de solution injectable.

Excipient(s) à effet notoire :
Ce médicament contient jusqu'à 7 mg de sodium par mL, voir rubrique 4.4.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.
TONIFER est une solution aqueuse opaque de couleur brun foncé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TONIFER est indiqué dans le traitement de l'anémie par carence martiale dans les cas suivants :

- En traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en prédialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré ;

- En situation pré-opératoire : chez les patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/100 mL), et que leur ferritinémie initiale soit inférieure à 150 µg/L ;

- En traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale.

- En traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/100 mL) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

TONIFER ne doit être administré que si l'indication est confirmée par des examens appropriés.

4.2. Posologie et mode d'administration

Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de TONIFER.
TONIFER doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de TONIFER (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie par injection ne doit pas dépasser 300 mg chez l'adulte.
La dose totale à administrer et le rythme des injections dépendent du poids, du taux d'hémoglobine, de la ferritinémie basale et de la perte de fer attendue.

Insuffisant rénal chronique

- Dès lors que sont exprimés des signes biologiques d'insuffisance de réplétion du stock de fer (ferritinémie <100 µg/L, saturation de la transferrine <20 %) et qu'un sel de fer oral s'avère insuffisant ou mal toléré ;

- En cas de traitement par érythropoïétine, lorsque les réserves en fer sont insuffisantes pour assurer une réponse érythropoïétique optimale (ferritinémie < 200 µg/L, saturation de la transferrine < 25 %), et qu'un sel de fer oral s'avère insuffisant ou mal toléré,
- La posologie d'induction recommandée est de 2 à 4 mg de fer/kg par semaine, c'est-à-dire 5 à 10 mL de TONIFER (100 à 200 mg) pendant quatre à douze semaines selon l'importance du déficit à combler.
- En traitement d'entretien, pour compenser les pertes de fer estimées à 2 à 5 mg par jour, une dose de 2 mg de fer/kg peut être administrée une ou deux fois par mois.
- L'évolution du stock de fer doit être régulièrement contrôlée par les mesures de la ferritinémie et du taux de saturation de la transferrine.

Calcul de la dose totale nécessaire

La dose cumulée totale de TONIFER, équivalente au déficit en fer total (mg), est déterminée par le taux d'hémoglobine (Hb) et le poids corporel (PC). La dose de TONIFER doit être calculée individuellement pour chaque patient en fonction du déficit en fer total calculé selon la formule de Ganzoni ci-dessous, par exemple :

Déficit en fer total [mg] = PC [kg] x (Hb cible – Hb actuelle) [g/dL] x 2,4* + réserves de fer [mg]

PC < 35 kg : Hb cible = 13 g/dL et réserves de fer = 15 mg/kg de PC

PC ≥ 35 kg : Hb cible = 14 g/dL et réserves de fer = 500 mg

* Factor 2,4 = 0,0034 (teneur en fer de l'Hb = 0,34 %) x 0,07 (volume sanguin = 7 % de PC) x 1 000 (facteur de conversion de [g] en [mg]) x 10

$$\text{Dose totale de TONIFER à administrer (en mL)} = \frac{\text{Déficit en fer total [mg]}}{\text{20 mg de fer/mL}}$$

Programme pré-opératoire de don de sang autologue avec érythropoïétine

- Une supplémentation en fer n'est indiquée que si les réserves de fer sont insuffisantes pour compenser la perte de fer attendue : ferritinémie < 150 µg/L.
- Pour tenir compte du temps nécessaire à l'érythropoïèse, il est souhaitable de débuter le traitement martial au moins deux semaines avant la première soustraction sanguine.
- La posologie recommandée est 2 à 3 mg/kg (200 mg chez l'adulte) par semaine pendant cinq semaines. La posologie maximale cumulée ne doit pas dépasser 15 mg/kg.

Calcul de la dose de soutien dans le cadre d'un don de sang autologue

La dose de TONIFER nécessaire pour compenser la carence martiale peut être calculée selon les formules suivantes

- Si la quantité de sang perdu est connue :
  l'administration de 200 mg de fer (10 mL de TONIFER) doit permettre une augmentation de l'hémoglobine équivalente à celle obtenue par l'administration d'une unité de sang (400 mL avec Hb = 15 g/dL).

Quantité de fer à remplacer [mg] = nombre d'unités de sang perdu x 200 mg ou

Quantité de TONIFER nécessaire [mL] = nombre d'unités de sang perdu x 10 mL

- Si le taux d'Hb est inférieur au taux souhaité : la formule présume que les réserves en fer n'ont pas besoin d'être restaurées.
  Quantité de fer à remplacer [mg] = PC [kg] x 2,4 x (Hb cible - Hb actuelle) [g/dL].

Exemple : pour un PC = 60 kg et un déficit en Hb de 1 g/dL :
⇒ ≅ 150 mg de fer à remplacer
⇒ 7,5 mL de TONIFER nécessaires

Anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant recevoir d'alimentation orale

Une supplémentation par fer injectable peut s'envisager lorsque le niveau de l'hémoglobine descend en dessous d'un seuil critique (9 à 10 g/dL chez les sujets à risques, 7 à 8 g/dL chez le sujet normal).
La posologie recommandée chez l'adulte est généralement de 100 à 200 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection. Chez l'enfant, elle est de 3 mg/kg de poids corporel par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection.

La dose injectée ne doit pas dépasser la dose totale calculée selon la formule suivante :
Déficit en fer total (mg) = poids corporel (kg) x (Hb cible – Hb actuelle) (g/100 mL) x 2,4.

Anémies liées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Une supplémentation par TONIFER peut être envisagée lorsque le niveau de l'hémoglobine descend en dessous de 10,5 g/100 mL.
La posologie recommandée chez l'adulte est généralement de 100 à 200 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection.
Calcul de la dose totale nécessaire
La dose cumulée totale de TONIFER, équivalente au déficit en fer total (mg), est déterminée par le taux d'hémoglobine (Hb) et le poids corporel (PC). La dose de TONIFER doit être calculée individuellement pour chaque patient en fonction du déficit en fer total calculé selon la formule de Ganzoni ci-dessous, par exemple :

Déficit en fer total [mg] = PC [kg] x (Hb cible – Hb actuelle) [g/dL] x 2,4* + réserves de fer [mg]

PC < 35 kg :	Hb cible = 13 g/dL et réserves de fer = 15 mg/kg de PC
PC ≥ 35 kg :	Hb cible = 14 g/dL et réserves de fer = 500 mg

* Facteur 2,4 = 0,0034 (contenu en fer de l'Hb = 0,34 %) x 0,07 (volume sanguin = 7 % de PC) x 1 000 (facteur de conversion de [g] en [mg]) x 10

$$\text{Dose totale de TONIFER à administrer (en mL)} = \frac{\text{Déficit en fer total [mg]}}{\text{20 mg de fer/mL}}$$

Mode d'administration

TONIFER ne doit être administré que par voie intraveineuse . Il peut être administré en perfusion intraveineuse stricte, en injection lente ou dans la ligne veineuse du dialyseur.

Perfusion intraveineuse

TONIFER ne doit être utilisé qu'après dilution réalisée immédiatement avant la perfusion, exclusivement dans une solution isotonique stérile de chlorure de sodium, à raison de 5 mL (correspondant à 100 mg de fer) dilué dans un maximum de 100 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, jusqu'à 15 mL (300 mg de fer) dilués dans un maximum de 300 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %. La concentration en fer de la solution résultante ne doit pas être inférieure à 1 mg/mL.
La solution obtenue sera administrée en perfusion lente avec un débit de 3,5 mL par minute, sans dépasser 15 mL (300 mg de fer) par perfusion (administrée en au moins 1,5 heures).
Pour éviter les risques liés à une extravasation au site d'injection (voir rubrique 4.4), il convient de s'assurer que l'aiguille est bien positionnée dans la veine avant de pratiquer la perfusion. Administrer une solution saline isotonique avant l'administration pour vérifier le positionnement de la canule et rincer à nouveau avec du sérum physiologique une fois la perfusion ou le bolus terminé.
Lors de l'administration de la solution de fer par perfusion IV, une surveillance infirmière doit être réalisée régulièrement à 15 minutes, 30 minutes puis toutes les heures jusqu'à la fin de la perfusion. Etendre le bras du patient après la perfusion.
L'intervalle minimum entre chaque administration doit être strictement respecté.

Injection dans la ligne veineuse du dialyseur

TONIFER peut être administré en milieu de séance d'hémodialyse directement dans la ligne veineuse du dialyseur dans les mêmes conditions que pour une perfusion.

4.3. Contre-indications

L'utilisation de TONIFER est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ;

- hypersensibilité grave connue à toute autre préparation parentérale ;

- anémie non ferriprive ;

- surcharge martiale ou troubles de l'utilisation du fer (par exemple hémochromatose, hémosidérose).

- cirrhose hépatique décompensée et hépatite.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les préparations à base de fer administrées par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale, y compris de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose, auparavant sans effet indésirable. Des réactions d'hypersensibilité ayant progressé vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronaire allergique aigu qui peut donner lieu à un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportées.
Ce risque de réactions d'hypersensibilité est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères.
Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

La prise concomitante de TONIFER avec d'autres sels de fer par voie injectable est déconseillée (voir rubrique 4.5).

TONIFER ne doit être administré que lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation.

Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de TONIFER. Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté. La prise en charge d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardio-respiratoire incluant l'adrénaline injectable (1 :1 000). Un traitement par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, le fer parentéral ne doit être administré qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. L'administration de fer par voie parentérale doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique lorsque la surcharge en fer constitue un facteur précipitant, en particulier Porphyrie Cutanée Tardive. Une surveillance étroite du bilan martial est recommandée afin d'éviter une surcharge en fer.

Les préparations à base de fer administrées par voie parentérale doivent être utilisées avec précaution en cas d'infection aiguë ou chronique, en raison du risque potentiel d'aggravation des infections, surtout chez l'enfant. Il est recommandé d'arrêter le traitement par TONIFER chez les patients présentant une bactériémie. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients présentant une infection chronique.

Des réactions d'extravasation de TONIFER au site d'injection peuvent survenir et se manifester par une inflammation, une douleur, une rougeur, une induration, la formation d'abcès stérile, une nécrose tissulaire et un œdème pouvant apparaître dès le début de l'injection, ainsi que par une coloration ou pigmentation brune de la peau pouvant persister à long terme.

Des modalités particulières d'administration et de surveillance permettent de réduire ces risques (voir rubrique 4.2).

Si une extravasation survient, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. Il n'existe pas de prise en charge symptomatique spécifique totalement efficace. Si des signes ou des symptômes tels que des troubles de la pigmentation cutanée sont signalés après l'extravasation, un avis médical spécialisé doit être demandé et un suivi des lésions pigmentaires devra être réalisé.

Chez les sujets préalablement traités par le fer par voie orale, ce traitement doit être interrompu 24 h avant la première injection de TONIFER.

Ce médicament contient jusqu'à 7 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Association déconseillée (voir rubrique 4.4)

- Fer (sels) voie injectable

Lipothymie, voire choc, attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'étude rigoureuse et contrôlée de TONIFER chez la femme enceinte.
Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation de TONIFER pendant la grossesse ; TONIFER ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue (voir rubrique 4.4).

Dans bien des cas, l'anémie par carence martiale durant le premier trimestre de grossesse peut être traitée par une préparation de fer orale. Lorsque le bénéfice d'un traitement par TONIFER est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

Une bradycardie fœtale peut survenir après l'administration de préparations parentérales à base de fer. Elle est généralement transitoire et consécutive à une réaction d'hypersensibilité chez la mère. Le fœtus doit faire l'objet d'un suivi attentif pendant l'administration intraveineuse de préparations parentérales à base de fer à une femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Chez des rates allaitantes traitées par un complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose, il a été observé une faible excrétion du fer dans le lait et un transfert du fer chez les petits. Il est peu probable que le complexe hydroxyde ferrique-saccharose non métabolisé passe dans le lait maternel.

Chez des mères allaitantes présentant une carence martiale, la teneur en fer du lait maternel n'était pas augmentée après administration de fer sous forme de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose.
Cependant, il ne peut être exclu que les nouveau-nés/nourrissons puissent être exposés au fer contenu dans TONIFER par l'intermédiaire du lait maternel.

Une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucun effet du complexe hydroxyde ferrique-saccharose n'a été observé sur la fertilité, les performances d'accouplement et le développement embryonnaire précoce chez le rat.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est peu probable que TONIFER ait une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, en cas de survenue de symptômes tels que vertiges, confusion ou étourdissements après l'administration de TONIFER, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ni utiliser des machines jusqu'à la régression des symptômes.

4.8. Effets indésirables

L'effet indésirable plus fréquemment rapporté dans les études cliniques menées avec TONIFER a été une dysgueusie, survenue avec une fréquence de 4,5 %. Les effets indésirables graves les plus importants associés à TONIFER sont des réactions d'hypersensibilité, qui sont survenues avec une fréquence de 0,25 % dans les études cliniques.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés après l'administration de TONIFER chez 4 064 patients dans les études cliniques ainsi que ceux notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1000) ; très rare (<°1/10 000).

Classe de système d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1000, < 1/100)	Rare (≥ 10 000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée[1)]
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Angio-œdème, réactions anaphylactoïdes [3)]
Affections du système nerveux	Dysgueusie	Céphalées, vertiges, sensation de brûlure, paresthésies, hypoesthésie	Syncope, somnolence	Diminution du niveau de conscience, confusion, perte de conscience, anxiété, tremblements
Affections cardiaques			Palpitations	Bradycardie, tachycardie, syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Hypotension, hypertension	Bouffées vasomotrices, phlébite		Collapsus circulatoire, thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Bronchospasme
Affections du rein et des voies urinaires			Chromaturie	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, rash		Urticaire, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques		Spasmes musculaires, myalgies, arthralgies, douleurs dans les membres, dorsalgies		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au point d'injection/de perfusion[2)]	Frissons, asthénie, fatigue, œdème périphérique, douleur	Douleur thoracique, hyperhidrose, pyrexie	Sueurs froides, malaise, pâleur, syndrome grippal qui peut apparaître quelques heures à plusieurs jours après l'injection
Investigations		Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gammaglutamyltrans-férase,	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase hypophosphatémie [4)]	

Classe de système d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1000, < 1/100)	Rare (≥ 10 000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée[1)]
		augmentation de la ferritine sérique		

[1)] Notifications spontanées dans le cadre de la pharmacovigilance.
2) Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants : douleur au point d'injection/de perfusion, œdème, brûlure, irritation, coloration, hématome, prurit.
[3)] Des réactions anaphylactoïdes peuvent se manifester par des tremblements/symptômes sévères similaires à une crise épileptique
[4)] Diminution modérée des taux de phosphate

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.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage peut causer une surcharge martiale pouvant se manifester par une hémosidérose. Si le médecin traitant le juge nécessaire, un surdosage doit être traité en administrant un chélateur du fer ou conformément à la pratique médicale habituelle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antianémiques, fer, préparations parentérales, code ATC : B03AC

Mécanisme d'action

Le fer-saccharose, la substance active de TONIFER, est composé d'un noyau d'hydroxyde de fer(III) polynucléaire entouré d'un grand nombre de molécules de saccharose liées de façon non covalente. Le poids moléculaire (PM) moyen du complexe est d'environ 43 kDa. Le noyau de fer polynucléaire possède une structure similaire à celle du noyau de la ferritine, la protéine de stockage du fer physiologique. Le complexe est conçu pour délivrer, de façon contrôlée, le fer utilisable pour les protéines de transport et de stockage du fer dans l'organisme (transferrine et ferritine respectivement).
Après une administration intraveineuse, le noyau de fer polynucléaire du complexe est capté essentiellement par le système réticulo-endothélial dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Dans une seconde étape, le fer est utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine, de la myoglobine et d'autres enzymes contenant du fer, ou stocké principalement dans le foie sous forme de ferritine.

Efficacité et sécurité clinique

Anémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé

L'étude VIT-IV-CL-015 est une étude en ouvert, randomisée, menée en groupes parallèles chez des patients présentant une anémie ferriprive et faisant l'objet d'une hémodialyse. Les patients ont reçu 200 mg de fer sous forme de FERINJECT ou de TONIFER 2 à 3 fois par semaine, administrés directement dans le dialyseur jusqu'à ce que la dose de fer cumulée, calculée individuellement, soit atteinte. Quatre (4) semaines après l'inclusion, 46,4 % (45/97) des patients du bras FERINJECT par rapport à 37,2 % (32/86) des patients du bras TONIFER présentaient une augmentation du taux d'hémoglobine (Hb) ≥ 1,0 g/dL (p = 0,2101). Cinquante-et-un patients (42,9 %) du groupe FERINJECT et 47 patients (39,8 %) du groupe TONIFER ont présenté au moins 1 événement indésirable apparu sous traitement (TEAE), mais seuls 5 patients (4,2 %) de chaque groupe ont présenté des TEAE graves. Six patients (5,0 %) du groupe FERINJECT et 12 patients (10,2 %) du groupe TONIFER ont présenté au moins 1 TEAE lié au traitement. Globalement, il n'y a pas eu de différence de profil de sécurité entre les deux groupes de traitement.

Anémie hyposidérémique par carence martiale liée aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin

L'étude FER-IBD-07-COR est une étude randomisée, en ouvert, menée chez des patients présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin en rémission ou légère. Les patients ont reçu du FERINJECT sous forme de doses uniques jusqu'à 1000 mg de fer selon un schéma posologique simplifié utilisant le taux d'Hb et le poids corporel initiaux ou bien du TONIFER sous forme de doses de 200 mg de fer, jusqu'à ce que la dose de fer cumulée ait été atteinte, selon la formule de Ganzoni. 65,8 % des patients ayant reçu le FERINJECT (n=240) versus 53,6 % des patients ayant reçu le TONIFER (n=245) ont présenté une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dL à 12 semaines (observée) (p = 0,008). 83,8 % des sujets traités par FERINJECT versus 75,9 % des sujets traités par TONIFER ont obtenu une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dL ou un taux d'Hb dans les limites de la normale à la Semaine 12 (p = 0,019). Le pourcentage des patients ayant présenté des événements indésirables apparus sous traitement (TEAE) liés au traitement était similaire entre le groupe FERINJECT (13,9 %) et le groupe TONIFER (11,3 %). Un patient (0,4 %) du groupe FERINJECT et aucun patient du groupe TONIFER n'a présenté d'événement grave ou sévère, lié au traitement de l'étude.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La ferrocinétique du complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose marqué au ^{52}Fe et au ^{59}Fe a été évaluée chez 6 patients présentant une insuffisance rénale chronique et une anémie. Au cours des 6 à 8 premières heures, le ^{52}Fe a été capté par le foie, la rate et la moelle osseuse. La captation de la radioactivité par la rate riche en macrophages est considérée comme représentative de la captation du fer par le système réticulo-endothélial.
Après injection intraveineuse d'une dose unique de 100 mg de fer sous forme de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose chez des volontaires sains, les concentrations sériques maximales de fer totales sont atteintes 10 minutes après l'injection, avec une concentration moyenne de 538 µmol/L. Le volume de distribution dans le compartiment central correspond bien au volume plasmatique (environ 3 litres).

Biotransformation

Après l'injection, le saccharose se dissocie fortement et le noyau de fer polynucléaire est capté principalement par le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Quatre semaines après l'administration, l'utilisation du fer érythrocytaire est de 59 % à 97 %.

Elimination

Le poids moléculaire (PM) moyen du complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose est d'environ 43 kDa, soit un poids suffisamment important pour empêcher l'élimination par voie rénale. L'élimination rénale du fer, qui se produit pendant les 4 premières heures suivant l'injection d'une dose de 100 mg de fer sous forme de TONIFER, représente moins de 5 % de la dose. Après 24 heures, la concentration sérique totale de fer est diminuée à la valeur avant l'administration et l'élimination rénale du saccharose représente environ 75 % de la dose administrée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Une précipitation et/ou une interaction sont possibles en cas de mélange avec d'autres solutions ou médicaments. La compatibilité avec les récipients autres qu'en verre, en polyéthylène et en PVC n'est pas connue.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du produit tel que conditionné pour la vente

3 ans.

Durée de conservation après première ouverture de l'ampoule

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine.
Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 mL en ampoule OPC (verre de type I). Boîte de 5.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les ampoules doivent être examinés avant l'utilisation pour vérifier l'absence de sédiments ou de dommage. N'utiliser que les ampoules contenant une solution homogène et exempte de sédiments.
TONIFER ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/v pour la dilution. Pour des instructions sur la dilution du produit avant l'administration, voir la rubrique 4.2.
La solution diluée doit être de couleur brune et limpide.
Chaque ampoule de TONIFER est à usage unique.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. EXPLOITANT

FRILAB SA
17, rue des Pierres du Niton

1207 Genève

SUISSE

8. FABRICANT

Gland Pharma Limited
Unit-II, Plot No.42 to 52,
Sy.No.166, 171, 172 & 177,
Phase-III, TSIIC, Pashamylaram Village
Patancheru Mandal, Sangareddy District-
502307 Telangana, India

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Décembre 2024

10. DOSIMETRIE

Sans objet.

11. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Médicament réservé à l'usage hospitalier