RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 13/11/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOT'HEMA, solution buvable en ampoule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fer ..... 50,00 mg
Quantité correspondant en gluconate ferreux hydraté ..... 399,73 mg
Manganèse ..... 1,33 mg
Quantité correspondant en gluconate de manganèse ..... 10,78 mg
Cuivre ..... 0,70 mg
Quantité correspondant en gluconate de cuivre ..... ……. 5,00 mg

Pour une ampoule de 10 ml.

Excipients à effet notoire : glucose (99 mg/10 ml), saccharose (3000 mg/10 ml), éthanol (108 mg/10 ml), benzoate de sodium (20 mg/10 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en ampoule.

TOT'HEMA est un liquide limpide brun foncé. La présence d'un fin précipité est possible.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement curatif de l'anémie par carence martiale de l'adulte, de l'enfant et du nourrisson.

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Une ampoule contient 50 mg de fer métal.

En traitement curatif de l'anémie par carence martiale :

Chez le nourrisson à partir de 1 mois et l'enfant : 3 mg de fer métal/kg/jour, sans dépasser 60 mg.

Chez l'adulte : 100 à 150 mg de fer métal par jour, soit 2 à 3 ampoules par jour, en une ou plusieurs prises.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale :

Aucun ajustement de posologie n'est généralement nécessaire chez des patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de posologie n'est généralement nécessaire chez des patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

En traitement préventif et curatif de la carence martiale :

Chez la femme enceinte : 50 mg de fer métal par jour, soit 1 ampoule par jour, pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème mois).

Durée du traitement

La durée du traitement doit être suffisante pour corriger l'anémie (Hb, VGM) et/ou restaurer les réserves en fer (ferritine sérique, coefficient de saturation de la transferrine).

Anémie par carence martiale : les niveaux d'hémoglobine doivent être contrôlés 4 semaines après le début du traitement. La planification des prochains contrôles dépendra de la gravité de l'anémie. La durée de traitement est généralement de 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves en fer, éventuellement prolongée si la cause de l'anémie n'est pas contrôlée. Le traitement doit être poursuivi pendant 3 mois après normalisation du taux d'hémoglobine.

Mode d'administration

Voie orale.

Agiter l'ampoule avant emploi.

Le contenu de l'ampoule doit être versé dans un verre d'eau (sucrée ou non) ou de jus d'orange.

L'ouverture des 2 pointes de l'ampoule peut générer des débris de verre. **Il est important de ne pas casser les pointes au-dessus du verre contenant le liquide.**

1. A l'écart du verre, casser la 1e pointe de l'ampoule avec précaution.

2. Retourner l'ampoule et placer la pointe ouverte au-dessus du verre. Tenir l'ampoule obliquement afin que la 2e pointe ne soit pas au-dessus du verre. Casser la 2e pointe.

Un morceau de carton de l'étui peut être déchiré le long de la ligne pointillée et plié en deux pour casser la pointe de l'ampoule.

A prendre de préférence avant les repas, mais l'horaire de la prise et parfois la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Surcharge martiale due à une augmentation de l'absorption intestinale ou à une altération du métabolisme du fer (par exemple hémochromatose, thalassémie, anémie réfractaire, anémie aplasique, anémie sidéroblastique) ou en raison d'un apport parentéral excessif (par exemple transfusions sanguines répétées ou chroniques).

- Anémies non liées à une carence en fer (telles que l'anémie hémolytique, l'anémie mégaloblastique, l'anémie inflammatoire).

- Maladie de Wilson.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Ce médicament n'est pas préconisé dans le traitement de l'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires.

- Le traitement martial doit dans la mesure du possible être associé au traitement de la cause.

- La prise accidentelle d'une dose élevée peut entraîner une intoxication pouvant être fatale, en particulier chez les enfants (voir rubrique 4.9).

- TOT'HEMA ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

- Des inhalations accidentelles lors de l'administration de solution buvable à base de fer peut provoquer des granulomes, des lésions ou une nécrose de la muqueuse bronchique pouvant entraîner toux, hémoptysie, et/ou bronchosténose (même si l'inhalation a eu lieu plusieurs jours à plusieurs mois avant l'apparition de ces symptômes). Les patients âgés et ceux ayant des difficultés à avaler sont particulièrement à risque d'inhalation. Les patients doivent consulter un médecin en cas de suspicion d'inhalation.

- Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

- La présence du glucose et du saccharose peut être nocive pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).

- Ce médicament contient 108 mg d'alcool (éthanol) par ampoule de 10 ml. La quantité en éthanol dans 10 ml de ce médicament équivaut à moins de 3 ml de bière ou 2 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule de 10 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

- Ce médicament contient 20 mg de benzoate de sodium par ampoule de 10 ml. Le benzoate de sodium peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

- Les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, y compris une hépatopathie alcoolique, une stéatose hépatique non alcoolique et une hépatite virale, doivent être traités avec précaution par TOT'HEMA ainsi que les patients présentant des maladies gastro-intestinales existantes telles qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, des sténoses intestinales, des diverticules, une gastrite ou un ulcère gastrique ou intestinal.

- Les patients ayant une insuffisance rénale peuvent avoir des besoins accrus en fer et nécessiter une supplémentation pour traiter une carence martiale ou une anémie. Chez les insuffisants rénaux non-dialysés, en particulier de stades 2-3, la supplémentation en fer par voie orale est possible si elle est bien tolérée (voir rubrique 4.2). Chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés (stade 5D), et potentiellement chez ceux de stades 3-5, la supplémentation en fer doit être administrée par voie intraveineuse. TOT'HEMA ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

- La consommation concomitante et importante de thé ou de café inhibe l'absorption du fer (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

- La prévention de la carence du nourrisson repose sur l'introduction précoce d'une alimentation diversifiée.

- D'après les données de la littérature, la muqueuse de l'estomac et du tractus gastro-intestinal peut se pigmenter chez les patients recevant une supplémentation en fer, ce qui peut interférer avec une chirurgie gastro-intestinale (voir rubrique 4.8).

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

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 transferrine (sidérophiline).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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**

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

Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.

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

+ Carbidopa, lévodopa

Diminution de l'absorption digestive de la carbidopa et de la lévodopa.

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

+ Cholestyramine

Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.

Prendre les sels de fer 1 à 2 heures avant ou 4 heures après l'ingestion de cholestyramine.

+ **Cyclines** (tétracyclines)

Diminution de l'absorption digestive des cyclines et du fer.

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 (VIH)

Diminution de l'absorption digestive des inhibiteurs d'intégrase.

Prendre les sels de fer à distance de l'antirétroviral (plus de 2 heure, 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 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).

+ 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 2 heures, si possible).

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Diminution de l'absorption du fer.

Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).

+ Trientine

Diminution des concentrations de fer sérique.

Prendre la trientine à distance des sels de fer.

+ 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).

+ Aliments

Les acides phytiques (céréales complètes), les légumes, les polyphénols (thé, café, vin rouge), le calcium (lait, produits laitiers) et certaines protéines (œufs) altèrent considérablement l'absorption du fer.

L'administration de sels de fer doit être séparée de ces aliments de plus de 2 heures (si possible).

Associations à prendre en compte

+ Acide acétohydroxamique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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 rubrique 5.3).

En conséquence, TOT'HEMA peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

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

TOT'HEMA peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

TOT'HEMA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques conduites avec TOT'HEMA et les effets indésirables collectés après autorisation de mise sur le marché sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA	Fréquent	Fréquence non connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections gastro-intestinales	Constipation, diarrhée, brûlure gastrique, nausée, vomissement, selles noires, distension de l'abdomen, douleur abdominale	Irritation gastro-intestinale, gastrite, pseudomélanose gastro-intestinale* Dents tachées**
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Éruption cutanée, prurit, urticaire, angiocœdème, dermatite allergique

* D'après les données de la littérature, la muqueuse de l'estomac et du tractus gastro-intestinal peut se pigmenter chez les patients recevant une supplémentation en fer, ce qui peut interférer avec une chirurgie gastro-intestinale.

** Les taches brunes ou noires sur les dents sont réversibles à l'arrêt du traitement.

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 :

https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage avec des sels de fer ont été rapportés, en particulier chez de jeunes enfants, par ingestion accidentelle. L'ingestion d'une dose orale supérieure ou égale à 20 mg de fer élément/kg de poids corporel peut conduire à des symptômes d'intoxication. L'ingestion de plus de 60 mg/kg peut entraîner une toxicité sévère. L'équivalent de 200 à 250 mg de fer élément/kg est considéré comme potentiellement mortel. L'intoxication aiguë par le fer peut survenir en quatre étapes :

• Dans la première phase, qui survient jusqu'à 6 heures après l'ingestion, les effets toxiques gastro-intestinaux prédominent avec notamment des vomissements, une diarrhée. D'autres effets cardiovasculaires tels que de l'hypotension, des changements métaboliques, comme une acidose et une hyperglycémie, et une dépression du SNC allant de la léthargie au coma peuvent survenir. Les patients qui ne présentent qu'une intoxication légère à modérée ne progressent généralement pas au-delà de cette première phase.

• La deuxième phase, qui n'est pas toujours observée, peut se manifester 6 à 24 heures après l'ingestion et se caractérise par une rémission temporaire ou une stabilisation clinique.

• Au cours de la troisième phase, 12 à 48 heures après l'ingestion, les symptômes gastro-intestinaux réapparaissent et peuvent être accompagnés des effets suivants : choc, acidose métabolique, léthargie ou coma sévère, nécrose hépatique et jaunisse, hypoglycémie, troubles de la coagulation, oligurie ou insuffisance rénale et possible dysfonctionnement myocardique.

• La quatrième phase peut survenir plusieurs semaines après l'ingestion et se caractérise par une obstruction gastro-intestinale et éventuellement des lésions hépatiques tardives.

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible.

En fonction des concentrations sériques de fer, l'utilisation d'un agent chélateur est recommandée (c'est-à-dire la déféroxamine).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PREPARATIONS ANTIANEMIQUES, code ATC : B03AE10.

Mécanisme d'action

Le fer est un nutriment minéral essentiel qui joue un rôle clé dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que le transport d'oxygène, la production d'ATP, la synthèse de l'ADN et le transport d'électrons.

Le fer est l'atome central des groupes hémiques intégrés à l'hémoglobine, il est donc essentiel pour l'érythropoïèse.

Les préparations à base de fer permettent d'éliminer une carence martiale ou d'en empêcher l'apparition lorsque les besoins en fer de l'organisme sont accrus, ou les réserves en fer insuffisantes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du fer est un processus actif qui a lieu surtout au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. L'absorption augmente lorsque les réserves en fer diminuent.

Le cuivre pourrait avoir une influence positive sur le transport du fer au niveau des entérocytes.

L'absorption du fer peut être affectée par l'utilisation concomitante de certains aliments, boissons ou la co-administration de certains médicaments (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Distribution

Dans l'organisme, le fer est stocké principalement dans la moelle osseuse (érythroblastes) et les érythrocytes. Le fer est stocké dans un complexe sous la forme de ferritine dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Dans le sang, le fer est transporté par la transferrine, principalement vers la moelle osseuse où il est incorporé dans l'hémoglobine.

Biotransformation

Le fer, le cuivre et le manganèse sont des ions métalliques, non métabolisés par le foie.

Elimination

L'excrétion moyenne de fer chez les sujets sains est estimée à environ 1 mg/jour.

Les principales voies d'élimination sont le tractus gastro-intestinal (élimination d'entérocytes, dégradation de l'hème par extravasation érythrocytaire), le tractus urogénital et la peau.

Le manganèse et le cuivre sont principalement éliminés par voie biliaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pour chaque principe actif, 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 risques particuliers pour l'Homme aux doses proposées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycérol, glucose liquide, saccharose, acide citrique, citrate de sodium, benzoate de sodium, polysorbate 80, colorant caramel (E150c)*, arôme tutti frutti**, eau purifiée.

*Composition du colorant caramel (E150c) : glucose, hydroxyde d'ammonium.

**Composition de l'arôme tutti frutti : acétate d'isoamyle, butyrate d'isoamyle, benzaldéhyde, méthylphénylglycidate d'éthyle, gamma undécalactone, éthylvanilline, alcool, eau.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution buvable en ampoule de 10 ml (verre brun).

Boîte de 20 ampoules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22 AVENUE ARISTIDE BRIAND
94110 ARCUEIL
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 310 731 3 0 : 10 ml en ampoule (verre brun) ; boîte de 20 ampoules.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.