

L'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique

R. GRARI,
L. KARA,
Service de Néphrologie,
CHU Tidjani Damerdji, Tlemcen.

Résumé

L'anémie est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique ; elle est associée à une morbidité cardiovasculaire. Plusieurs facteurs étiologiques ont été incriminés, le plus important étant le déficit en érythropoïétine. Actuellement, le traitement est bien codifié faisant appel à l'administration d'érythropoïétine et à la correction de la carence martiale.

>>> Mots-clés :

Anémie, insuffisance rénale chronique, érythropoïétine, hepcidine.

Introduction

L'anémie, définie par une concentration d'hémoglobine (Hgb) inférieure à 13,5 g/dl pour les hommes et inférieure à 12,0 g/dl pour les femmes, est une complication fréquente de l'insuffisance rénale ⁽¹⁾. Elle devient plus fréquente à mesure que la fonction rénale diminue, devenant presque constante au stade terminal de l'insuffisance rénale ⁽²⁾.

Elle a été rapportée la première fois par Richard Bright en 1835. Son mécanisme principal est une baisse de la production d'érythropoïétine par le rein insuffisant. L'anémie augmente la morbidité cardiovasculaire et altère la qualité de vie des patients en insuffisance rénale ⁽³⁾.

Au cours des deux dernières décennies, d'importantes avancées ont été réalisées dans la connaissance des mécanismes de l'anémie de l'insuffisance rénale et dans son traitement.

Physiopathologie :

L'anémie de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est multifactorielle : déficit en fer, en acide folique, perte de sang, hémolyse, inflammation chronique et d'autres

Abstract

Anemia is a common complication of chronic kidney failure; it is associated with cardiovascular morbidity. Several etiological factors have been incriminated, the most important being the erythropoietin deficiency. Currently, the treatment is well codified using the administration of erythropoietin and the correction of iron deficiency.

>>> Key-words :

Anemia, chronic renal failure, erythropoietin, Hcpicidin.

facteurs, pouvant inclure des inhibiteurs circulants de l'érythropoïèse sont contributeurs. Mais la cause principale est une production insuffisante d'érythropoïétine (EPO) par les reins ⁽⁴⁾.

Bien que l'EPO puisse être produite dans de nombreux tissus corporels, celle requise pour l'érythropoïèse est produite par les fibroblastes péritybulaires dans le cortex rénal. C'est le facteur de croissance principal de la lignée érythroïde ⁽⁵⁾ (figure 1).

À mesure que le débit de filtration baisse, il se produit un déclin relatif de la production d'EPO qui lui correspond. La gravité de l'anémie qui en résulte varie, mais si elle n'est pas traitée, les valeurs d'hématocrite dans l'insuffisance rénale au stade terminal de 18 % à 24 % sont typiques ⁽⁶⁾.

L'érythropoïétine est une hormone glycoprotéique composée d'un squelette protéique de 165 acides aminés et de quatre chaînes glucidiques complexes. La production rénale est modulée par le taux d'oxygène libéré par les hématies en circulation. En cas d'anémie, la réduction de l'apport en oxygène stimule la production rénale d'EPO (figure 2).

Le fer est un élément indispensable à la production des globules rouges. Chez l'insuffisant rénal chronique, il existe souvent un bilan martial négatif par pertes excessives de fer et baisse de son apport ⁽⁷⁾. Les prélèvements sanguins itératifs constituent une source significative de pertes martiales ainsi que les saignements occultes constants chez ces patients. La réduction de l'apport est due à une baisse de la ration alimentaire causée entre autres par le régime pauvre en viande prescrit et à une

mauvaise absorption du fer par voie orale conséquence d'une augmentation de l'activité de l'hepcidine et d'une interaction avec divers médicaments et aliments qui complexent le fer (tels que les chélateurs de phosphates, les inhibiteurs de la pompe à proton, la ciprofloxacine). L'hepcidine est un peptide de 25 acides aminés, produit par le foie dont le rôle est de réguler la biodisponibilité du fer pour les diverses activités auxquelles il participe ⁽⁸⁾ (figure 3).

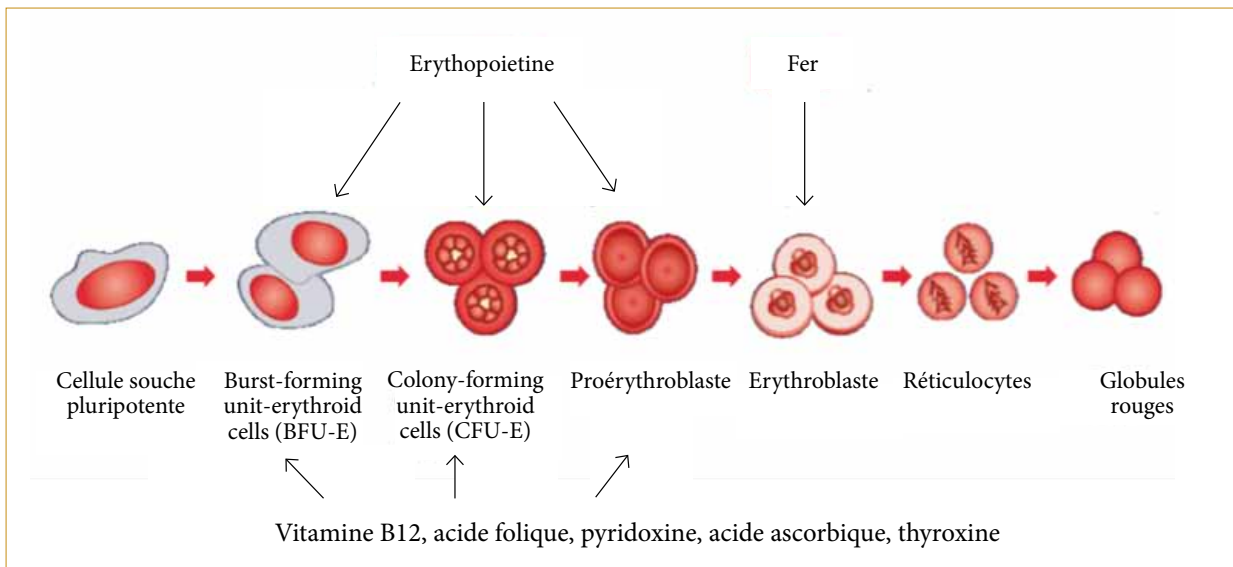


Figure 1 : En l'absence d'EPO, les progéniteurs érythroïdes subissent un phénomène d'apoptose. La liaison de l'EPO à son récepteur membranaire prévient l'apoptose favorisant ainsi la prolifération érythroïde. D'autres facteurs sont nécessaires à l'érythropoïèse (Vitamine B12, acide folique, pyridoxine, acide ascorbique, thyroxine et fer). in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Fourth Edition*, Fig. 123.1 page 984.

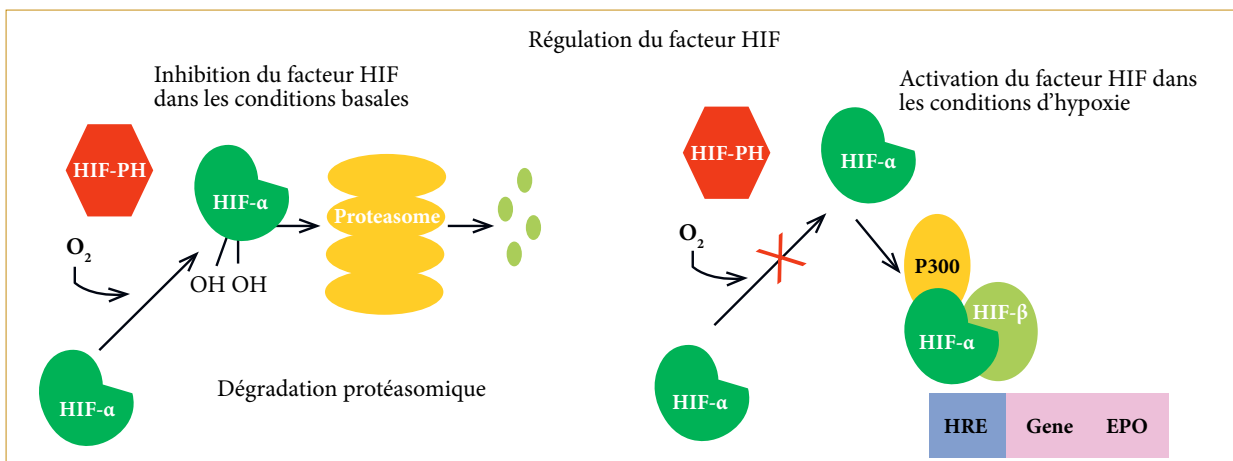


Figure 2 : Figure 2. Sur le plan moléculaire, la production d'EPO est régulée par un mécanisme cellulaire de détection de l'hypoxie basé sur des facteurs de transcription stabilisés par l'hypoxie, appelés facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF). Ce mécanisme repose sur la capacité de composants séparés, HIF-α et HIF-β, de se lier pour former un complexe qui régule la transcription de gènes induits par l'hypoxie. Les concentrations de la sous-unité β ne dépendent pas de l'hypoxie. Les sous-unités α (1α, 2α et 3α) sont produites de manière constitutive mais sont rapidement dégradées en présence d'oxygène par le système ubiquitine-protéasome. Dans les conditions d'hypoxie, la dégradation des sous-unités α est inhibée ce qui induit une augmentation rapide de la concentration de HIF-α et à la formation du complexe de transcription. in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology Fourth Edition*, Fig. 123.3 page 985.

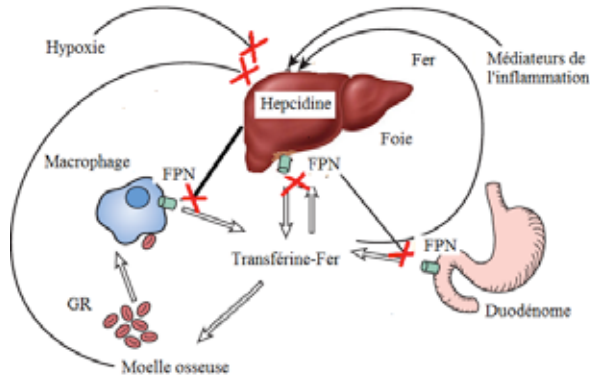


Figure 3 : L'hepcidine, inhibe l'expression de la ferroportine, une protéine d'exportation du fer (FPN) retrouvée à la surface de cellules impliquées dans le stockage ou le transport du fer (entérocytes duodénaux, macrophages, cellules de Kupffer hépatocytaires). La production d'hepcidine est inhibée par l'érythropoïèse et l'hypoxie est stimulée par le fer et l'inflammation. Au cours de l'IRC, il existe une augmentation de l'activité de l'hepcidine expliquée par une baisse de sa clairance rénale et par l'état d'inflammation inhérent à l'urémie chronique. in Brenner and Rector's "The kidney", 10th edition, Figure 57.6 page 1886.

Traitement :

A. Agents stimulants l'érythropoïèse :

Avant l'avènement du traitement par EPO au début des années 90, la prise en charge de l'anémie des patients en insuffisance rénale était basée sur les transfusions sanguines répétées avec les risques immunologiques, infectieux et de surcharges martiales qu'elles comportent. Actuellement, les agents stimulants l'érythropoïèse constituent la pierre angulaire de la prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale.

Le terme « agents stimulants l'érythropoïèse » (ASE) est préféré à celui plus générique d'EPO. Les ASE peuvent être des analogues de l'érythropoïétine ou peuvent stimuler

l'érythropoïèse d'une autre manière. Il existe de nombreux analogues de l'érythropoïétine disponibles dans le commerce par exemple : Epoetin alfa (Epogen®, Eprex®), darbépoétine alfa (Aranesp®), méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta (Mircera®).

L'époétine alfa est identique à l'érythropoïétine native humaine fabriquée selon la technologie de l'ADN recombinant et une demi-vie après administration intraveineuse d'environ 8 heures. La darbépoétine alfa est un analogue synthétique de l'érythropoïétine avec une augmentation des résidus glucidiques par rapport à l'érythropoïétine native. Cette modification de la structure allonge sa demi-vie d'environ trois fois par rapport à l'époétine alfa. Mircera a une demi-vie sérique supérieure à 5 jours.

Le peginesatide est un peptide synthétique qui imite la structure de l'érythropoïétine, mais ne présente aucune homologie de séquence d'acides aminés avec l'EPO. Des analogues biologiques des ASE, appelés biosimilaires, ont été fabriqués et sont utilisés dans le traitement de l'anémie rénale.

Une nouvelle classe d'ASE agissent en stabilisant le facteur HIF ce qui entraîne une augmentation de la production d'érythropoïétine endogène. Ces médicaments sont actuellement en cours d'évaluation clinique.

B. Hémoglobine cible :

Le traitement par ESA doit généralement être instauré si l'Hb < 10g/dl. Le taux d'Hb cible est sujet à controverse, la Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Guidelines (2012) recommandent un taux d'Hb entre 9,5 à 11,5g/dl.

Cette recommandation se base en partie sur les résultats de l'étude TREAT publiée en 2009 qui a montré un risque accru d'AVC dans le groupe avec cible élevée (hémoglobine 13g/dl) par rapport au groupe avec cible entre 9 et 12g/dl.

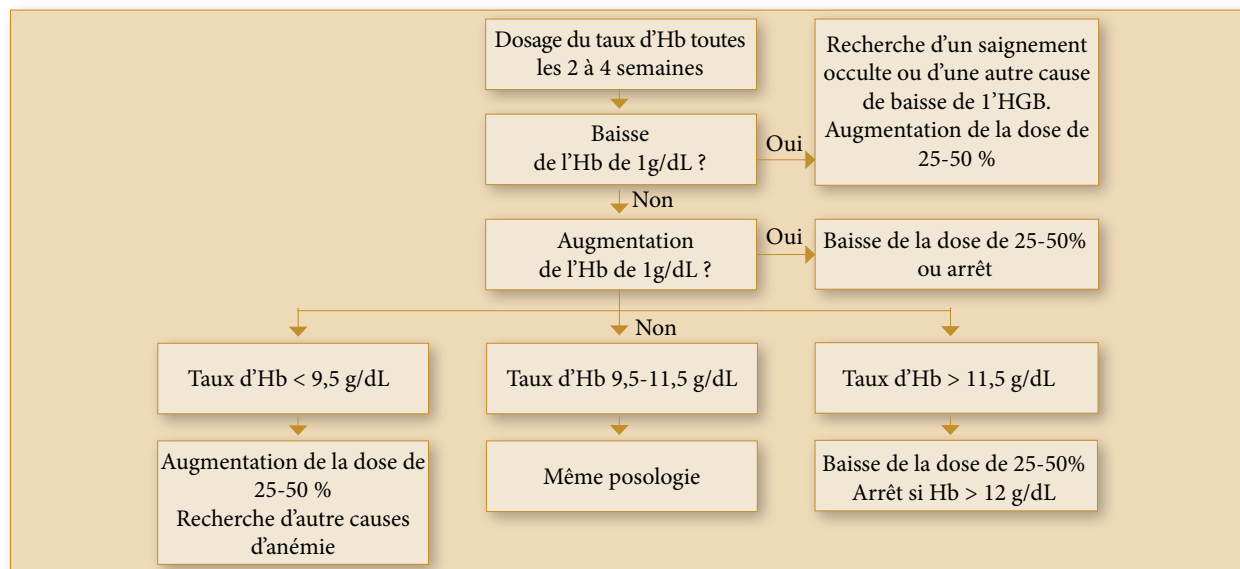


Figure 4 : Algorithme pour l'adaptation de la dose de l'ASE en fonction du taux d'hémoglobine (Hb). in Manuel de dialyse, figure 3, Page 340.

C. Posologie :

La dose initiale est choisie selon l'état clinique du patient et le taux d'hémoglobine initial. Une augmentation trop rapide du taux d'hémoglobine augmente le risque d'aggravation de l'hypertension. Les doses initiales raisonnables sont de 2.000 à 3.000 unités 3 fois par semaine pour l'époétine alfa, de 25 µg une fois par semaine pour la darbépoétine alfa et de 150 µg une fois par mois pour Mircera®.

Au début du traitement, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé toutes les 1 à 2 semaines et la dose d'ESA ajustée en fonction des besoins. Une fois le taux d'hémoglobine cible atteint, l'hémoglobine doit être contrôlée toutes les 2 à 4 semaines.

La réponse à l'ESA doit être réévaluée de manière continue (figure 4). La plupart des patients répondront avec des valeurs d'hémoglobine systématiquement supérieures à 10g/dl et une dose d'époétine inférieure à 5.000 unités 3 fois par semaine. En revanche, certains patients développeront une résistance relative au traitement.

Ces patients doivent être complètement évalués pour déterminer les causes de la baisse de la réponse ESA. L'apparition d'une résistance signale souvent la présence d'une carence martiale ou d'une infection.

D. Effets secondaires du traitement par ESA :

L'aggravation d'une hypertension n'est pas rare, nécessitant une augmentation des doses de médicaments antihypertenseurs⁽⁹⁾. Cependant, il est rare que l'ESA soit arrêté à cause d'une hypertension incontrôlable. La cause de l'effet hypertenseur n'est pas complètement comprise.

Le risque de convulsion est faible, pouvant survenir en cas d'augmentation rapide du taux d'hémoglobine en association avec une hypertension⁽¹⁰⁾. L'impact sur le risque de coagulation, thrombose de l'accès vasculaire et AVC, est controversé^(11,12).

Traitement par ESA et cancer :

L'effet du traitement par ASE sur l'évolution des cancers est controversé. Des études indiquent un effet indésirable du traitement par ASE dans certains types de cancers notamment ceux touchant la tête et le cou et traités par radiothérapie^(14,15). Devant l'incertitude dans les connaissances actuelles, chez les patients présentant une tumeur maligne active, une attitude conservatrice est recommandée avec des taux d'hémoglobine cible à 9–10 g / dl.

E. Traitement martial :

Le fer est un facteur essentiel pour la synthèse de l'hème, dans le cadre d'une stimulation érythropoïétique accrue par ASE, de plus grandes quantités de fer sont utilisées et de nombreux patients avec insuffisance rénale chronique n'ont pas les réserves suffisantes en fer pour satisfaire les besoins accrus de la moelle osseuse.

Le traitement martial fait donc partie intégrante du traitement de l'anémie rénale. Le fer peut être administré par voie intraveineuse de façon épisodique en fonction des besoins en cas de carence, ou par l'administration répétée de petites doses pour maintenir le bilan martial (tableau 1).

Les préparations de fer par voie orale ont une efficacité médiocre et sont associés à des effets secondaires gênants, tels que constipation, dyspepsie, ballonnements ou diarrhée. Trois essais randomisés ont comparé le fer par voie orale à un placebo ou à l'absence de traitement au fer chez des patients hémodialysés ; aucun des trois n'a pu démontrer une quelconque efficacité pour le fer oral⁽¹³⁾.

Chez les patients en insuffisance rénale avant le stade de dialyse et chez ceux en dialyse péritonéale, le fer oral peut suffire à maintenir les réserves de fer. Un apport intraveineux doit être utilisé chez ces patients lorsque la résistance à l'ASE est présente et que la ferritine sérique est < 100 ng/ml et que le coefficient de saturation de la transferrine est < 20 %, une dose d'environ 1.000 mg de fer est habituellement nécessaire (figure 2). Le fer oral est généralement administré sous forme de sulfate, de fumarate ou de gluconate ferreux, à raison de 200 mg de fer élément par jour idéalement à jeun.

Marqueur	Fourchette recommandée
Ferritinémie	100-500 µg/l (IRC) 200-500 µg/l (HD)
Coefficient de la transferrine	20 %-40 %
GR hypochromes	< 10 %
Taux d'hémoglobine des réticulocytes	> 29 pg/cell

Tableau 1 : Marqueurs de l'état martial chez les patients en IRC et valeurs cibles.

Trois préparations de fer intraveineux sont largement utilisées : le fer dextran, le gluconate de fer et le fer saccharose. L'hydroxyde ferrique-saccharose est le seul fer injectable disponible en Algérie. Chaque ampoule de 5 ml contient 2.700 mg de complexe hydroxyde ferrique saccharose équivalent à 100 mg de fer (III). Comme le gluconate de sodium ferrique, il est largement utilisé avec une bonne tolérance et efficacité. Le médicament peut être administré à raison de 100 mg pour 10 doses consécutives ou une dose hebdomadaire de 25 à 100 mg.

a. Effets secondaires :

• Réactions allergiques :

La complication la mieux comprise du traitement par fer IV est la réaction de type anaphylactique ⁽¹⁴⁾. Caractérisée par la survenue brutale d'hypotension, de dyspnée, de bouffées vasomotrices et de lombalgie. Avec le fer dextran, le taux a été estimé à 0,7% des patients traités. Ces réactions sont moins fréquemment observées, et sont probablement d'une intensité moindre avec les formes non-dextran.

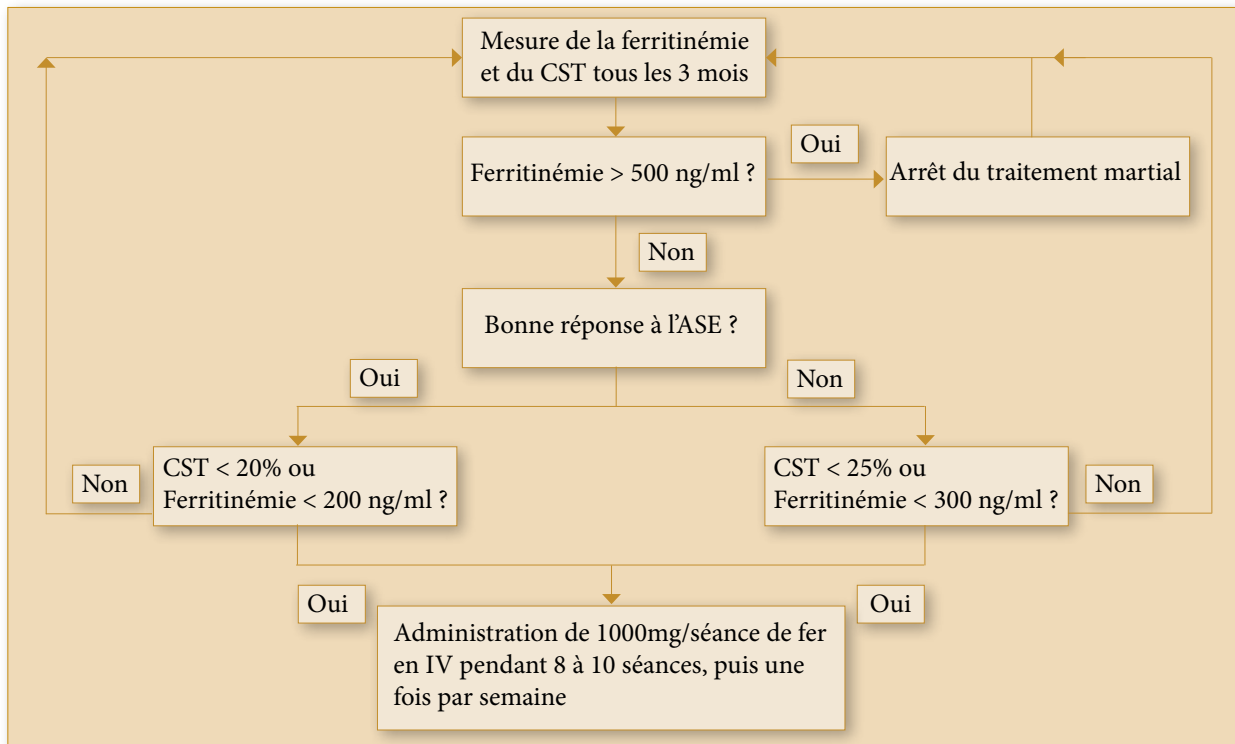


Figure 2 : Algorithme pour la posologie du fer IV. CST, coefficient de saturation de la transferrine ; EPO, Erythropoïétine. In Manuel de dialyse, figure 4, Page 341.

• Complications infectieuses :

Le fer est essentiel pour la croissance et la prolifération de la plupart des agents pathogènes, y compris de nombreuses bactéries, virus, champignons, parasites et helminthes, et exerce également des effets subtils sur la fonction immunitaire et réponse de l'hôte contre les microbes. Il existe des preuves théoriques et expérimentales qui suggèrent que l'administration de fer peut aggraver une infection existante même latente ⁽¹⁵⁾. Les données chez les patients atteints d'IRC sont contradictoires.

Les premières études rétrospectives ont révélé qu'une élévation de la ferritinémie chez les patients dialysés est associée à un risque accru d'infection. En revanche, une

grande étude prospective, multicentrique n'a trouvé aucune relation entre la ferritine sérique ou le traitement par fer intraveineux avec le risque de bactériémie ⁽¹⁶⁾. Éviter l'administration de fer par voie intraveineuse chez les patients à haut risque d'infection, tels que les patients neutropéniques ou post-transplantation, et pendant une infection active ou résistante, est raisonnable.

• Toxicité à long terme :

Le fer est une substance hautement oxydative, et le traitement par fer intraveineux a le potentiel de surcharger les systèmes antioxydants natifs de l'organisme. L'oxydation de protéines comme l'albumine et le fibrinogène a été démontrée, bien que la signification clinique de ces

résultats ne soit pas claire. Un effet nocif potentiel d'oxydation vasculaire serait une accélération du processus d'athérosclérose. Une étude, qui doit être confirmée, a suggéré que la vitamine E peut atténuer le stress oxydatif associé à des doses de fer par voie intraveineuse^(17,18).

Conclusion :

L'anémie de l'insuffisance rénale est une complication fréquente de l'insuffisance rénale. Elle constitue une source significative de morbidité. L'administration de l'EPO est à envisager chez tous les patients dont l'Hgb < 9,5 avec une cible entre 9,5 et 11,5g/dl. En cas de carence martiale, un traitement substitutif par fer est nécessaire. De nouvelles molécules stimulant l'érythropoïèse sont actuellement à l'étude comme les stabilisateurs du facteur cellulaire HIF.

Date de soumission :

19 Février 2019.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références :

1. Astor B, Muntner P, Levin A, et al: Association of kidney function with anemia. *Arch Intern Med* 162:1401–1408, 2002.
2. McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, et al: Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 51: S46–S55, 2008.
3. Kohagura K, Tomiyama N, Kinjo K, et al: Prevalence of anemia according to stage of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese. *ClinExpNephrol* 13:614–620, 2009.
4. Stauffer ME, Fan T: Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE* 9: e84943, 2014.

5. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, et al: Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 44:1149–1162, 1993.
6. Eckardt KU, Koury ST, Tan CC, et al: Distribution of erythropoietin producing cells in rat kidneys during hypoxic hypoxia. *Kidney Int* 43(4):815–823, 1993.
7. Haase VH: Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am. J Physiol Renal Physiol* 299(1): F1–F13, 2010.
8. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, et al: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *NEJM* 321:158–163, 1989.
9. Koury MJ, Bondurant MC: Control of red cell production: the roles of programmed cell death (apoptosis) and erythropoietin. *Transfusion* 30:673–674, 1990.
10. Rankin EB, Wu C, Khatri R, et al: The HIF signalling pathway in osteoblasts directly modulates erythropoiesis through the production of EPO. *Cell* 149:63–74, 2012.
11. Zhao N, Zhang A-S, Enns CA: Iron regulation by hepcidin. *J Clin Invest* 123:2337–2343, 2013.
12. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al: Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306:2090–2093, 2004.
13. McGonigle RJ, Wallin JD, Shadduck RK, et al: Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 25:437–444, 1984.
14. Walters BA, Van Wyck DB. Benchmarking iron dextran sensitivity: reactions requiring resuscitative medication in incident and prevalent patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1438–1442.
15. Michael B, et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int*. 2002; 61: 1830–1839.
16. Michael B, et al. Sodium ferric gluconate complex in haemodialysis patients: a prospective evaluation of long-term safety. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1576–1580.
17. Nassar GM, et al. Occult infection of old non-functioning arteriovenous grafts: a novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002;(80):49–54.
18. Lines SW, et al. A predictive algorithm for the management of anemia in haemodialysis patients based on ESA pharmacodynamics: better results for less work. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2425–2429.

Courrier des lecteurs

Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaitez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ?

Merci d'adresser votre courrier à redaction@el-hakim.net

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction ou spécialité, localité, et si c'est le cas, toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de El Hakim se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle et au respect des personnes.

ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Complexe d'hydroxyde ferrique – saccharose, solution injectable à diluer pour perfusion I.V. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Complexe d'hydroxyde ferrique – saccharose équivalent en Fe+++.....100mg/5ml Excipient(s) à effet notable : / Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution pour perfusion I.V après dilution . Boite de 5 ampoules. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** Cette solution injectable à diluer pour perfusion I.V de fer pour voie I.V. est indiquée : · En traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse 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. **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 RAZIFER. RAZIFER 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 RAZIFER (voir rubrique 4.4). **Mode d'administration** : VOIE INTRA VEINEUSE STRICTE EN PERFUSION LENTE. Cette solution injectable à diluer pour perfusion I.V de fer. doit être administrée en perfusion intraveineuse stricte, en perfusion lente ou directement dans le circuit sanguin extra corporel en hémodialyse. **RAZIFER 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 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). Afin d'éviter une administration péveineuse, il convient de s'assurer que l'aiguille est bien positionnée dans la veine avant de pratiquer la perfusion. L'extravasation de RAZIFER au site d'injection peut en effet provoquer douleurs, inflammation, formation d'abcès stériles et pigmentation brune définitive de la peau. Etendre le bras du patient après la perfusion. La durée du traitement ne doit pas excéder le temps de restauration des réserves de fer. **Injection dans le circuit sanguin extra corporel pendant une séance d'hémodialyse** RAZIFER peut être administré en milieu de séance d'hémodialyse directement dans le pôle veineux du circuit sanguin extra corporel dans les mêmes conditions que pour une perfusion. **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 RAZIFER (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 de RAZIFER, déterminée en fonction du taux d'hémoglobine et du poids corporel, adaptée individuellement en tenant compte du déficit en fer total, peut être calculée selon la formule suivante: · Déficit en fer total (mg) = poids corporel (kg) x (Hb cible - Hb actuelle) (g/100 ml) x 2,4* + réserves de fer (mg) · Au dessous de 35 kg de poids corporel : Hb cible = 13 g/100 ml et réserves de fer = 15 mg/kg de de l'Hb en fer @ 0,34%, volume sanguin @ 7% du poids corporel, facteur 1000 = conversion de g en mg, facteur 10 = conversion de l-1 en 100 ml-1). **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 débiter 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 totale nécessaire dans le cadre de la transfusion autologue programmée** · Si la quantité de sang perdu est connue : L'administration de 10 ml de RAZIFER (soit 200 mg de fer) permet une augmentation de la concentration en hémoglobine (à 15 g/100 ml) équivalente à celle obtenue par l'administration d'une unité de sang (soit 400 ml), on en déduit la méthode de calcul suivante : - quantité totale de fer à remplacer [mg] = nombre d'unités de sang perdu x 200 ; - quantité de RAZIFER à administrer [ml] = nombre d'unités de sang perdu multiplié par dix. · Si la concentration en hémoglobine est connue : On utilise la formule générale en considérant que, dans ce cas, les réserves de fer n'ont pas besoin d'être restaurées. D'où : quantité totale de fer à remplacer [mg] = poids corporel [kg] x 2,4 x (Hb cible - Hb actuelle) [g/100 ml]. Exemple : pour un poids corporel de 60 kg et un déficit en hémoglobine de 1 g/100 ml, la quantité de fer qui doit être remplacée = 150 mg, c'est-à-dire 7,5 ml de RAZIFER sont nécessaires dans ce cas. **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 RAZIFER 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 de RAZIFER, déterminée en fonction du taux d'hémoglobine et du poids corporel, adaptée individuellement en tenant compte du déficit en fer total, peut être calculée selon la formule suivante: · Déficit en fer total (mg) = poids corporel (kg) x (Hb cible - Hb actuelle) (g/100 ml) x 2,4* + réserves de fer (mg) · Au-dessous de 35 kg de poids corporel : Hb cible = 13 g/100 ml et réserves de fer = 15 mg/kg de poids corporel. · Pour 35 kg de poids corporel et plus : Hb cible = 14 g/100 ml et réserves de fer = 500 mg. *Facteur 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 1000 x 10 (contenu de l'Hb en fer @ 0,34%, volume sanguin @ 7% du poids corporel, facteur 1000 = conversion de g en mg, facteur 10 = conversion de l-1 en 100 ml-1). **4.3. Contre-indications** Ce complexe hydroxyde ferrique-saccharose pour la voie intraveineuse ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes : · Surcharge martiale ou troubles de l'utilisation du fer : - hémochromatose primitive, - hémochromatose secondaire, en particulier hémolyse. · Éthylisme chronique. · Hypersensibilité · à la substance active, à RAZIFER ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. · Hypersensibilité grave connue à tout autre

fer administré par voie parentérale. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde** · Avant l'administration de ce complexe hydroxyde ferrique-saccharose pour la voie intraveineuse, il est impératif de confirmer biologiquement l'insuffisance de réplétion des stocks endogènes de fer par les mesures de la ferritinémie et de la saturation de la transferrine. · Ce complexe hydroxyde ferrique-saccharose pour voie intraveineuse ne doit pas être utilisé par voie intramusculaire. · Se conformer à une vitesse de perfusion lente pour éviter une hypotension. · Les préparations à base de fer 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 auparavant sans effet indésirable. Ce risque 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). · Les produits à base de fer administrés par voie parentérale peuvent aggraver les infections surtout chez l'enfant. · Les patients asthmatiques ou ayant une capacité totale de fixation du fer réduite et/ou présentant un déficit en acide folique sont particulièrement exposés au risque d'une réaction allergique ou anaphylactique. · En cas de syndrome inflammatoire chronique, le fer est détourné de l'érythropoïèse au profit des organes de réserve. L'efficacité de cette solution de fer pour voie IV peut être diminuée dans cette situation. · Chez les sujets préalablement traités par le fer par voie orale, ce traitement devra être interrompu 24 heures avant la première injection de RAZIFER. **Précautions d'emploi** · Dans la situation pré-opératoire, où la déplétion martiale attendue est limitée dans le temps, la dose totale de fer administré par voie veineuse ne doit jamais dépasser 15 mg/kg. · Chez l'insuffisant rénal en dialyse, chez lequel la perte de fer est permanente, le stock de fer endogène doit être régulièrement évalué pour adapter la dose d'entretien de cette solution de fer pour voie IV. · RAZIFER 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 RAZIFER. · 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. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** L'association avec les sels de fer par voie orale est déconseillée pour un risque de lipothymie, voire choc. **4.6. Grossesse et allaitement Grossesse** Il n'existe pas d'étude rigoureuse et contrôlée de RAZIFER chez la femme enceinte. Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation de RAZIFER pendant la grossesse ; celui-ci ne devra être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de 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 RAZIFER est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres. Allaitement Il est peu probable que le complexe hydroxyde ferrique-saccharose passe dans le lait maternel. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur le nouveau-né allaité. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Sans objet. **4.8. Effets indésirables** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec RAZIFER ont été les suivants : perturbation transitoire du goût (dysgueusie), fièvre, frissons, réactions au site d'injection, nausées, vomissements, hypotension, bronchospasme, réactions cutanées. Il a été rapporté rarement : réactions anaphylactoïdes, réaction d'hypersensibilité, angio-œdème. Les effets indésirables imputables à RAZIFER ayant été rapportés sont présentés dans le tableau suivant. Ils sont listés par classe d'organe et par fréquence absolue. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante: Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Système organe – classe	Incidence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Fréquent	Perturbation transitoire du goût (sensation de goût métallique notamment).
	Peu fréquent	Céphalées, vertiges, tremblements.
	Rare	Paresthésie, trouble de la conscience, confusion mentale.
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie, palpitations.
Affections vasculaires	Peu fréquent	Collapsus, hypotension, bouffée de chaleur.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Bronchospasme, dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhées.
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Peu fréquent	Prurit, urticaire, rash, exanthème et érythème, sueurs.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires, myalgie, arthralgie, arthrite, douleur osseuse.
	Rare	Gonflement articulaire, dorsalgie.

Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration	Fréquent	Fièvre, frissons.
	Peu fréquent	Douleur thoracique, oppression thoracique; œdème périphérique; fatigue; malaise. Des troubles liés au site d'injection tels qu'une phlébite superficielle, une sensation de brûlure, un œdème, une réaction ou un hématome sont également rapportés.
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactoïdes (pouvant être associées à une arthralgie); réaction d'hypersensibilité; angio-œdème.
	Très rare	Réactions anaphylactoïdes graves

4.9. Surdosage Des cas de surcharge aiguë en fer ont été rapportés avec la voie injectable intramusculaire. La symptomatologie peut comporter: nausées, vertiges, hypotension, malaise, tachycardie, érythème, voire état de choc. Un surdosage peut causer une surcharge martiale responsable d'hémossidérose. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de ne jamais dépasser une dose totale de 15 mg/kg. Une attention toute particulière est requise afin d'éviter une surcharge en fer en cas de non-réponse au traitement d'une anémie incorrectement diagnostiquée comme étant une anémie hyposidérémique. En cas d'ingestion accidentelle ou volontaire de cette solution de fer réservée à la voie intraveineuse, la symptomatologie comporte des signes d'irritation intense ou de nécrose des muqueuses digestives entraînant: douleurs abdominales, vomissements, diarrhée souvent sanglante pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif. A distance de l'intoxication, des sténoses digestives sont possibles. Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 %. En cas de surcharge martiale, les patients doivent être traités en administrant un agent chélateur du fer, 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 seront traités de façon classique en milieu spécialisé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques PREPARATIONS ANTIANEMIQUES, Code ATC : B03AC02. (B: sang et organes hématopoïétiques). Il s'agit d'un complexe hydroxyde ferrique-saccharose en solution permettant l'apport de fer par la voie intraveineuse. L'incorporation du fer dans les érythrocytes a été étudiée par tomographie par émission de positrons (PET) chez les patients atteints d'anémies ferriprives et d'anémies rénales après injection intraveineuse unique de 100 mg de fer sous forme d'hydroxyde de fer (III)-saccharose marqué aux 59Fe et 52Fe. Des taux d'utilisation de 68 % à 97 % ont été observés après 2 à 4 semaines. Ces résultats sont bien corrélés avec ceux obtenus sur le rat après administration d'hydroxyde de fer (III)-saccharose marqué au 59Fe. Dans ce cas les taux d'incorporation du fer dans les érythrocytes ont été d'approximativement 90 % après 3 semaines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques Après l'injection intraveineuse d'une dose unique du complexe hydroxyde ferrique-saccharose (contenant 100 mg de fer trivalent) chez des volontaires sains, la concentration maximale de fer (538 µmol/l en moyenne) est atteinte en 10 minutes. Le fer est rapidement éliminé du sérum, avec une demi-vie terminale d'environ 6 heures. Le volume initial de distribution, de l'ordre de 3 litres, est proche de celui du sérum. Le volume de distribution au point d'équilibre est d'environ 8 litres, indiquant une faible distribution du fer dans les liquides de l'organisme. Etant donné la moindre stabilité du complexe hydroxyde ferrique - saccharose par rapport à la transferrine physiologique, un échange compétitif de fer avec la transferrine a été observé, avec pour résultat: un transport de fer d'approximativement 31 mg de fer trivalent par 24 heures. L'élimination rénale du fer se produit au cours des 4 premières heures après l'injection et correspond à moins de 5 % de la quantité administrée. Après 24 heures, le fer sérique revient à sa valeur initiale avant l'injection. Environ soixante quinze pour cent du saccharose injecté sont éliminés.

5.3. Données de sécurité préclinique Chez la souris, la DL50 IV de RAZIFER est supérieure à 200 mg de fer/kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. **6.2. Incompatibilités** Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6. **6.3. Durée de conservation** 2 ans. Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement. **6.4. Précautions particulières de conservation** A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** 5 ml en ampoule (verre de type I). Boîte de 5. **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation** RAZIFER ne doit être dilué que dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % et ne doit être mélangé avec aucun autre solvant ou agent thérapeutique du fait des risques de précipitation ou d'interactions. La compatibilité de la solution diluée est connue seulement avec des récipients en verre ou en PVC.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Les Laboratoires FRATER RAZES, 08 Site Oued El Kerma, Saoula, Alger, Algérie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE / 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION / 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE DECEMBRE 2014

11. DOSIMETRIE Sans objet. **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES** Sans objet.

ANNEXE II INFORMATIONS DESTINEES AU PUBLIC

1. Indications thérapeutiques : RAZIFER 100mg/5ml est indiqué : En traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré. En situation préopératoire : 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 (taux d'hémoglobine 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 (taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

2. Contre-indications : - Hypersensibilité au complexe d'hydroxyde ferrique saccharose ou à l'un des autres composants contenus dans RAZIFER. - Surcharge en fer dans l'organisme, troubles du métabolisme du fer comme l'hémochromatose primitive, l'hémochromatose secondaire, en particulier l'hémolyse. - Dépendance alcoolique de longue date. **EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.**

3. Mise en

garde : -Avant l'administration de ce complexe hydroxyde ferrique-saccharose pour la voie intraveineuse, il est impératif de confirmer biologiquement l'insuffisance de réplétion des stocks endogènes de fer, par les mesures de la ferritinémie et de la saturation de la transferrine. -Ce complexe hydroxyde ferrique-saccharose pour voie intraveineuse ne doit pas être utilisé par voie intramusculaire. -Il est recommandé de ne jamais dépasser une dose totale de 15 mg/kg. -Se conformer à une vitesse de perfusion lente pour éviter une hypotension. -Les préparations à base de fer administrées par voie parentérale peuvent causer des réactions allergiques ou anaphylactoïdes. -Les produits à base de fer administrés par voie parentérale peuvent aggraver les infections surtout chez l'enfant. -En cas de syndrome inflammatoire chronique, le fer est détourné de l'érythropoïèse au profit des organes de réserve, l'efficacité de cette solution de fer peut être diminuée dans cette situation. -Les patients asthmatiques ou ayant une capacité totale de fixation du fer réduite et/ou présentant un déficit en acide folique sont particulièrement exposés au risque d'une réaction allergique ou anaphylactique. -Chez les sujets préalablement traités par le fer par voie orale, ce traitement devra être interrompu 24 heures avant la première injection de RAZIFER. **EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.**

4. Précautions d'emploi - Dans la situation pré-opératoire, où la déplétion martiale attendue est limitée dans le temps, la dose totale de fer administré par voie veineuse ne doit jamais dépasser 15 mg/kg. - Chez l'insuffisant rénal en dialyse, chez lequel la perte de fer est permanente, le stock de fer endogène doit être régulièrement évalué pour adapter la dose d'entretien de cette solution de fer pour voie I.V. - Des moyens de réanimation doivent être à disposition, en raison du risque occasionnel de réactions anaphylactoïdes. Si, à quelque moment que ce soit, des manifestations d'allergie ou d'intolérance sont observées, le traitement doit être arrêté immédiatement.

5. Posologie et mode d'emploi : 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. Anémie chez l'insuffisant rénal chronique : - La posologie d'induction recommandée est de 2 à 4 mg/kg de fer par semaine, c'est-à-dire 5 à 10 ml de RAZIFER (100 à 200 mg) pendant 4 à 12 semaines selon l'importance du déficit à combler. - En traitement d'entretien, pour compenser les pertes de fer estimées de 2 à 5 mg par jour, une dose de 2 mg/kg de fer peut être administrée 1 ou 2 fois par mois. Lévation du stock de fer doit être régulièrement contrôlée par les mesures de la ferritinémie et du taux de saturation de la transferrine. Programme préopératoire de don de sang autologue avec érythropoïétine : - Pour tenir compte du temps nécessaire à l'érythropoïèse, il est souhaitable de débiter le traitement martial au moins 2 semaines avant la première soustraction sanguine. - La posologie recommandée est 2 à 3 mg/kg (200 mg chez l'adulte) par semaine pendant 5 semaines. La posologie maximale cumulée ne doit pas dépasser 15 mg/kg. Anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant recevoir d'alimentation orale : -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. Anémies liées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : - 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.

6. Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines : Sans objet.

7. Autres effets possibles du médicament Comme tous les médicaments, RAZIFER, est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Si vous avez une réaction allergique, prévenez votre médecin ou infirmier(e) immédiatement. Ils arrêteront votre traitement. Les signes peuvent inclure: - Rash, démangeaisons ou rougeurs (urticaire), gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou difficulté à respirer. Fréquents (affectant moins d'une personne sur 10) - Perturbation du goût qui ne dure pas (sensation de goût métallique notamment). - Fièvre, frissons. Peu fréquents (affectant moins d'une personne sur 100) - Maux de tête, vertiges, tremblements. - Rythme cardiaque rapide (tachycardie), battement du cœur plus rapide ou moins régulier (palpitations). - Effondrement dû à une tension artérielle très basse (collapsus). - Baisse de la tension. Cela peut vous donner des étourdissements ou la tête qui tourne. - Bouffée de chaleur. - Difficulté à respirer (bronchospasme), essoufflement. - Nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhées. - Démangeaisons, éruption cutanée avec démangeaisons, éruption cutanée avec rougeurs (érythème), sueurs. - Crampes musculaires, douleur musculaire, douleur articulaire, arthrite, douleur osseuse. - Douleur thoracique, oppression thoracique, gonflement des mains, des pieds ou des chevilles (oedème périphérique), fatigue, malaise. - Des troubles liés au site d'injection tels que la formation d'un caillot de sang dans une veine superficielle (phlébite superficielle), une sensation de brûlure, un oedème, une réaction inflammatoire ou un bleu. Rares (affectant moins d'une personne sur 1000) - Fourmillements (pares-thésie), trouble de la conscience, confusion mentale. - Gonflement des articulations, douleur de dos (dorsalgie). - Réactions anaphylactoïdes (pouvant être associées à une arthralgie), réaction d'hypersensibilité, angio-oedème. Très rare (affectant moins d'une personne sur 10000) - Réactions anaphylactoïdes graves.

8. Conditions de délivrance Sous prescription médicale

9. Durée de stabilité 2 ans.

10. Précautions particulières de conservation - Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. - A conserver dans l'emballage extérieur à une température ne dépassant pas à 25° - Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement

LISTE I ANNEXE III ETIQUETTE 1. Dénomination Complexe d'hydroxyde ferrique - saccharose, solution injectable pour perfusion I.V.

2. Composition qualitative et quantitative : Complexe d'hydroxyde ferrique - saccharose exprimé en fer élément.....100mg/5ml. Excipients : hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.....q.s.p 5ml.

3. Forme pharmaceutique solution injectable à diluer pour perfusion I.V. Boite de 5 ampoules de 5ml.

4. Nature des excipients ayant un effet notoire Sans objet.

5. Indications thérapeutiques RAZIFER 100mg/5ml est indiqué : - En traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré. - En situation préopératoire : 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 (taux d'hémoglobine 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 (taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

6. Mode et voie d'administration Voie intraveineuse stricte en perfusion lente ou directement dans le circuit sanguin extracorporel en hémodialyse.

7. Ne pas laisser à la portée des enfants : mentionné

8. Mise en garde spéciale/

9. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver à l'abri de la lumière.

10. Précautions particulières d'élimination des produits utilisés ou des déchets délivrés de ces produits/

11. Nom et adresse du titulaire de la décision Les laboratoires FRATER-RAZES 08 site Oued el Kerma Saoula, Alger, Algérie

12. Produit autorisé n°/

13. Conditions de délivrance et de prescription Sous prescription médicale

14. Numéro de lot de fabrication : gravé

15. Date limite d'utilisation : gravé