1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Velphoro 500 mg comprimés à croquer

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à croquer contient 500 mg de fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique également connu en tant que mélange d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire, de saccharose et d'amidons.

La substance active oxyhydroxyde sucro-ferrique contient 750 mg de saccharose et 700 mg d'amidons.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.
Comprimés circulaires de couleur marron, portant en relief l'inscription PA500 sur une face. Les comprimés ont un diamètre de 20 mm et une épaisseur de 6,5 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Velphoro est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique (NPC) sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale (DP).

Velphoro doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, qui peut inclure un supplément en calcium, de la 1,25-dihydroxy vitamine D3 ou l'un de ses analogues, ou des calcimimétiques pour contrôler le développement de l'ostéodystrophie rénale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose de départ

La dose de départ recommandée de Velphoro est de 1 500 mg de fer (3 comprimés) par jour, à répartir sur les repas de la journée. Velphoro est uniquement réservé à l'administration par voie orale et doit être pris au cours des repas.
Les patients recevant Velphoro doivent respecter le régime qui leur est prescrit.

Ajustement de la dose et dose de maintenance

Le taux de phosphate sérique doit être surveillé et la dose de Velphoro augmentée ou diminuée par incréments de 500 mg de fer (1 comprimé) par jour toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à ce qu'un taux acceptable de phosphate sérique soit atteint, avec ensuite une surveillance régulière.

En pratique clinique, le régime de traitement sera établi en fonction de l'objectif de contrôle du taux de phosphate sérique, toutefois les patients qui répondent au traitement par Velphoro atteignent généralement un taux optimal de phosphate sérique à des doses de 1 500 mg à 2 000 mg de fer par jour (3 à 4 comprimés).

En cas d'oubli d'une dose ou plus, la dose normale du médicament doit être administrée avec le repas suivant.

Dose journalière tolérable

La dose maximale recommandée est de 3 000 mg de fer (6 comprimés) par jour.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Velphoro chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Velphoro a été administré à plus de 245 personnes âgées (65 ans et plus) selon le schéma thérapeutique habituel. Sur le nombre total de sujets ayant pris part aux études cliniques de Velphoro, 29,7 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 8,7 % étaient âgés de 75 ans et plus. Il n'y a pas eu de recommandations particulières sur la dose et l'administration pour les personnes âgées lors de ces études, et les schémas posologiques n'ont été associés à aucun problème significatif.

Insuffisance rénale

Velphoro est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes souffrant de néphropathie chronique (NPC) sous HD ou DP. Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de Velphoro chez les patients aux premiers stades de l'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Généralement, les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave ont été exclus des études cliniques réalisées avec Velphoro. Cependant, il n'a pas été observé de signe d'insuffisance hépatique ou de modification significative des enzymes hépatiques lors des études cliniques avec Velphoro.

Mode d'administration

Voie orale.
Velphoro est un comprimé à croquer qui doit être pris au cours des repas. Afin de maximiser l'adsorption des phosphates alimentaires, la dose quotidienne totale doit être répartie sur l'ensemble des repas de la journée. Les patients n'ont pas besoin de boire plus de liquide qu'en temps normal. Les comprimés doivent être croqués et non avalés entiers ; ils peuvent être écrasés.

4.3 Contre-indications

• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
• Hémochromatose et de tout autre trouble d'accumulation du fer.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Péritonite, troubles gastriques et hépatiques, et chirurgie gastro-intestinale

Les patients présentant des antécédents récents de péritonite (au cours des 3 derniers mois), les patients présentant des affections gastriques ou hépatiques significatives et les patients ayant subi une intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure n'ont pas été inclus dans les études cliniques réalisées avec Velphoro. Velphoro ne doit être utilisé chez ces patients qu'à l'issue d'une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

Informations sur le saccharose et les amidons (hydrates de carbone)

Velphoro contient du saccharose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament. Velphoro peut être nocif pour les dents.

Velphoro contient des amidons. Les patients diabétiques ou allergiques au gluten doivent être informés qu'un comprimé de Velphoro est équivalent à 0,116 unité pain (équivalent à environ 1,4 g d'hydrates de carbone).

Selles décolorées

Velphoro peut conduire à des selles de couleur anormale (noires). Des selles de couleur anormale (noires) peuvent visuellement masquer un saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.5).

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

Velphoro n'est quasiment pas absorbé par le tractus gastro-intestinal. De ce fait, le risque d'interactions avec d'autres médicaments semble faible. Cependant, pour un traitement concomitant avec des médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite, le médecin devra surveiller l'effet clinique et les événements en début de traitement et à l'ajustement de la dose de Velphoro ou du médicament concomitant, ou envisager de mesurer les taux sanguins. Tout médicament connu pour interagir avec le fer (alendronate et doxycycline, par exemple) ou qui, d'après des études *in vitro* uniquement, a la possibilité d'interagir avec Velphoro (par exemple lévothyroxine), doit être administré au moins une heure avant ou deux heures après Velphoro.

Les études *in vitro* menées avec les médicaments suivants n'ont montré aucune interaction significative :
acide acétylsalicylique, céfalexine, cinacalcet, ciprofloxacine, clopidogrel, énalapril, hydrochlorothiazide, metformine, métoprolol, nifépidine, pioglitazone et quinidine.

Les études d'interaction médicamenteuses ont été réalisées uniquement chez le volontaire sain. Elles ont été menées chez des sujets sains de sexe masculin et féminin avec du losartan, du furosémide, de la digoxine, de la warfarine et de l'oméprazole. L'administration concomitante de Velphoro n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de ces médicaments, telle que mesurée par l'aire sous la courbe (ASC).

Les données des études cliniques ont montré que Velphoro ne modifiait pas les effets hypolipidémiants des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (par exemple l'atorvastatine et la simvastatine). De plus, des analyses post-hoc de données cliniques ont démontré l'absence d'impact de Velphoro sur l'effet réducteur des analogues oraux de vitamines D sur la PTHi. Les taux de vitamine D et de 1,25-dihydroxy vitamine D sont restés inchangés.

Velphoro n'affecte pas les tests de dépistage de sang occulte dans les selles, que ce soit les tests basés sur le gaïac (Hemoccult) ou les tests immunologiques (iColo Rectal et Hexagon Opti).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques disponibles provenant de cas d'utilisation d'oxyhydroxyde sucro-ferrique chez la femme enceinte.

Les études de toxicité sur la reproduction et le développement effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque pour la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Velphoro ne doit être utilisé chez la femme enceinte que dans le cas où il est clairement nécessaire, et après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

Allaitement

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de Velphoro chez les femmes allaitantes. L'absorption de fer provenant de Velphoro étant minime (voir rubrique 5.2), l'excrétion de fer de Velphoro dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre l'allaitement ou de poursuivre le traitement avec Velphoro devra être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement avec Velphoro pour la mère.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets de Velphoro sur la fertilité chez l'homme. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur la capacité d'accouplement, la fertilité et les portées après un traitement par Velphoro (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité actuelle de Velphoro est basée sur un total de 778 patients sous hémodialyse et de 57 patients sous dialyse péritonéale, qui ont reçu un traitement par Velphoro pendant une durée pouvant aller jusqu'à 55 semaines.
Dans ces essais cliniques, environ 43 % des patients ont présenté au moins une réaction indésirable pendant le traitement par Velphoro, qui a été rapportée comme réaction indésirable grave dans 0,36 % des cas. Les réactions indésirables au médicament observées au cours des essais étaient, dans la majorité des cas, des affections gastro-intestinales, les réactions indésirables les plus fréquentes étant la diarrhée et la décoloration des selles (très fréquent). La vaste majorité de ces affections gastro-intestinales sont survenues tôt pendant le traitement et ont diminué au cours du temps, avec la poursuite de l'administration.
Aucun signe d'effet-dose n'a été observé dans le profil des effets indésirables de Velphoro.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables signalés lors de l'utilisation de Velphoro à des doses comprises entre 250 mg de fer/jour et 3 000 mg de fer/jour chez ces patients (n = 835) sont listés dans le tableau 1.

Tableau 1 Effets indésirables détectés lors des essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent **(≥ 1/10)**	Fréquent **(≥ 1/100 à < 1/10)**	Peu fréquent **(≥ 1/1 000 à < 1/100)**
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypercalcémie Hypocalcémie
Affections du système nerveux			Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée* Couleur anormale des selles	Nausée Constipation Vomissements Dyspepsie Douleurs abdominales Flatulences Colorations dentaires	Distension abdominale Gastrite Gêne abdominale Dysphagie Reflux gastro-œsophagien (RGO) Coloration anormale de la langue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit Rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Goût anormal des aliments	Fatigue

Description de certains effets indésirables
*Diarrhée
Une diarrhée est survenue chez 11,6 % des patients lors des essais cliniques. Dans les études de long terme sur 55 semaines, la majorité de ces effets indésirables de type diarrhée liés au traitement ont été transitoires, sont apparus en début de traitement et ont entraîné l'interruption du traitement chez 3,1 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets secondaires 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 – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

Tous les cas de surdosage de Velphoro doivent être traités selon les pratiques cliniques standard.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ; code ATC : V03AE05

Mécanisme d'action

Velphoro contient un mélange d'oxyhydroxyde de fer(III) polynucléaire (pn-FeOOH), de saccharose et d'amidons. La liaison du phosphate se fait par échange de ligands entre les groupes hydroxyles et/ou l'eau et les ions phosphate sous la plage physiologique de pH du tractus gastro-intestinal.

Le taux de phosphate sérique diminue du fait de l'absorption réduite de phosphate alimentaire.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude clinique de phase III a été réalisée chez des patients NPC sous dialyse pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Velphoro chez cette population. Cette étude était une étude ouverte, randomisée, contrôlée versus traitement de référence (carbonate de sevelamer), en groupes parallèles, avec un suivi jusqu'à 55 semaines. Les patients adultes souffrant d'hyperphosphatémie (taux de phosphate sérique ≥ 1,94 mmol/L) ont été traités par Velphoro avec une dose de départ de 1 000 mg de fer/jour suivie d'une période de 8 semaines d'ajustement de la dose. La non-infériorité au carbonate de sevelamer a été étudiée à la semaine 12. Les sujets ont continué de recevoir le médicament qui leur avait été attribué par l'étude de la semaine 12 à la semaine 55. De la semaine 12 à la semaine 24, les ajustements de dose ont été autorisés pour des raisons de tolérance et d'efficacité. Le traitement de sous-populations de patients de la semaine 24 à la semaine 27 à la dose de maintenance de Velphoro (1 000 à 3 000 mg de fer/jour) ou à une faible dose (250 mg de fer/jour) de Velphoro a démontré la supériorité de la dose de maintenance.

Dans l'étude 05A, 1 055 patients sous hémodialyse (n = 968) ou dialyse péritonéale (n = 87), présentant un taux de phosphate sérique ≥ 1,94 mmol/L suite à une période de sevrage avec un chélateur de phosphate pendant 2 à 4 semaines, ont été randomisés et traités pendant 24 semaines soit par Velphoro, à une dose de départ de 1 000 mg/jour (n = 707), soit par le traitement de référence (carbonate de sevelamer, n = 348). À la fin de la 24ème semaine, 93 patients sous hémodialyse dont les taux de phosphore sérique étaient contrôlés par Velphoro (< 1,78 mmol/L) dans la première partie de l'étude ont été randomisés à nouveau et ont continué le traitement avec Velphoro pendant 3 semaines supplémentaires, soit avec leur dose de maintenance telle qu'à la semaine 24 (n = 44), soit avec une dose faible non efficace de 250 mg/jour (n = 49), à titre de contrôle.

À la fin de l'étude 05A, 658 patients (597 sous hémodialyse et 61 sous dialyse péritonéale) ont été traités dans l'étude d'extension de 28 semaines (étude 05B) soit par Velphoro (n = 391) soit par le carbonate de sevelamer (n = 267), en fonction de leur randomisation initiale.

Le taux moyen de phosphate sérique était de 2,5 mmol/L au début de l'étude et de 1,8 mmol/L à la semaine 12 pour Velphoro (diminution de 0,7 mmol/L). Les taux correspondants pour le carbonate de sevelamer étaient respectivement de 2,4 mmol/L au début de l'étude et de 1,7 mmol/L à la semaine 12 (diminution de 0,7 mmol/L).

La réduction de phosphate sérique a été maintenue pendant 55 semaines. Le taux de phosphate sérique et les taux de complexes phosphocalciques ont diminué du fait de la moindre absorption des phosphates alimentaires.

Les taux de réponse, définis comme la proportion de sujets obtenant un taux de phosphate sérique situé dans l'intervalle recommandé par la KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) étaient respectivement, pour Velphoro et le carbonate de sevelamer, de 45,3 % et 59,1 % à la semaine 12, et de 51,9 % et 55,2 % à la semaine 52.

La dose quotidienne moyenne de Velphoro sur 55 semaines de traitement était de 1 650 mg de fer et la dose quotidienne moyenne de carbonate de sevelamer était de 6 960 mg.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Velphoro dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hyperphosphatémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Velphoro fonctionne en liant le phosphate dans le tractus gastro-intestinal, sa concentration sérique n'est donc pas pertinente vis-à-vis de son efficacité. En raison des caractéristiques d'insolubilité et de dégradation de Velphoro, il ne peut être réalisé aucune étude pharmacocinétique classique telle que la détermination du volume de distribution, l'aire sous la courbe, le temps de présence moyen, etc.

Deux études de phase I ont permis de conclure que le risque de surcharge en fer était minime, et aucun effet dose-dépendant n'a été observé chez le volontaire sain.

Absorption

Le groupe fonctionnel de Velphoro, pn-FeOOH, est pratiquement insoluble et de ce fait non absorbé. Son produit de dégradation, une espèce de fer mononucléaire, peut toutefois être relargué de la surface de pn-FeOOH et être absorbé.

Les études d'absorption absolue chez l'homme n'ont pas été réalisées. Des études non cliniques réalisées chez plusieurs espèces (rat et chien) ont montré que l'absorption systémique était très faible (≤ 1 % de la dose administrée).

Le passage dans le sang du fer provenant de Velphoro radiomarqué, administré à la quantité de 2 000 mg sur une journée, a été analysé chez 16 patients NPC (8 en prédialyse et 8 sous hémodialyse) et 8 volontaires sains avec de faibles réserves en fer (ferritine sérique < 100 µg/L). Chez les sujets sains, la quantité médiane de fer radiomarqué passant dans le sang a été estimée à 0,43 % (intervalle 0,16–1,25 %) au jour 21, chez les patients prédialysés à 0,06 % (intervalle 0,008–0,44 %) et chez les patients sous hémodialyse à 0,02 % (intervalle 0–0,04 %). Les taux de fer radiomarqué dans le sang étaient très faibles et limités aux érythrocytes.

Distribution

Les études de distribution chez l'homme n'ont pas été réalisées. Des études précliniques réalisées chez plusieurs espèces (rat et chien) ont montré que le pn-FeOOH est distribué à partir du plasma au foie, à la rate et à la moelle osseuse, et utilisé par incorporation dans les globules rouges.

Chez les patients, il est attendu que le fer absorbé soit également distribué aux organes cibles, c'est-à-dire le foie, la rate et la moelle osseuse, et qu'il soit utilisé par incorporation dans les globules rouges.

Biotransformation

Le groupe fonctionnel de Velphoro, pn-FeOOH, n'est pas métabolisé. Cependant, le produit de dégradation de Velphoro, une espèce de fer mononucléaire, peut être relargué de la surface de l'oxyhydroxyde de fer(III) polynucléaire et être absorbé. Les études cliniques ont démontré que l'absorption systémique de fer de Velphoro était faible.

Les données *in vitro* suggèrent que les composants saccharose et amidon de la substance médicamenteuse peuvent être digérés respectivement en glucose et fructose, et en maltose et glucose. Ces composés peuvent être absorbés dans le sang.

Élimination

Dans les études chez l'animal où des rats et des chiens ont reçu la substance médicamenteuse Velphoro-^{59}Fe par voie orale, le fer radiomarqué a été retrouvé dans les selles mais pas dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques, issues des études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicologie à doses répétées et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés dans l'étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal chez le lapin (variations squelettiques et ossification incomplète) sont liés à des tests pharmacologiques d'intensité supérieure à la normale, et ne sont probablement pas pertinents pour les patients. D'autres études de toxicité sur la reproduction n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables.

Des études de carcinogénicité ont été réalisées chez la souris et le rat. Il n'y a pas eu d'indication probante d'un effet carcinogénique chez la souris. Une hyperplasie mucosale, avec formation de diverticules et/ou de kystes a été observée dans le côlon et le cæcum de la souris après 2 ans de traitement, mais cela a été considéré comme un effet spécifique à l'espèce, et aucun diverticule ou kyste n'a été observé dans des études à long terme chez le rat et le chien. Chez le rat, il a été observé une incidence légèrement augmentée des adénomes bénins à cellules C de la thyroïde chez les mâles ayant reçu la dose la plus élevée d'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Il s'agit très probablement d'une réaction adaptative à l'effet pharmacologique du médicament, non pertinente sur le plan clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arôme fruits des bois
Néohespéridine dihydrochalcone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Durée de conservation après la première ouverture du flacon : 45 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon de sécurité enfants en polypropylène et un opercule scellé par induction, contenant un déshydratant à tamis moléculaire et du coton. Boîtes de 30 ou 90 comprimés à croquer.

Blister en aluminium avec sécurité enfants, chaque blister contenant 6 comprimés à croquer. Boîtes de 30 ou 90 comprimés à croquer (multipack contenant 3 boîtes individuelles de 30 comprimés à croquer chacune).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin- La Défense 8
92042 Paris la Défense
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/943/001
EU/1/14/943/002
EU/1/14/943/003
EU/1/14/943/004

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

Date de première autorisation : 26 août 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.