

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Velphoro 500 mg, compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene ossi-idrossido sucroferrico corrispondente a 500 mg di ferro.

L'ossi-idrossido sucroferrico contenuto in una compressa è composto da ferro(III) ossi-idrossido polinucleare (contenente 500 mg di ferro), 750 mg di saccarosio e 700 mg di amidi (amido di patata e amido di mais pregelatinizzato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse rotonde, marroni, con PA500 impresso su un lato. Le compresse hanno un diametro di 20 mm e uno spessore di 6,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Velphoro è indicato per il controllo dei livelli sierici di fosforo in pazienti adulti affetti da malattia renale cronica (MRC) in emodialisi (HD) o dialisi peritoneale (PD).

Velphoro è un medicinale indicato per il controllo dei livelli ematici di fosforo in pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni affetti da malattia renale cronica (MRC) allo stadio 4-5 (definita da un tasso di filtrazione glomerulare <30 mL/min/1,73 m²) o con MRC che si sottopongono a dialisi.

Velphoro deve essere somministrato nel contesto di un approccio terapeutico multiplo che può includere supplemento di calcio, 1,25-diidrossi vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, o calcimimetici per controllare lo sviluppo di osteodistrofia renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

Adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni)

La dose iniziale raccomandata è 1.500 mg di ferro (3 compresse) al giorno, suddivisi nei pasti della giornata.

Titolazione e mantenimento per adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni)

I livelli sierici di fosforo devono essere monitorati e la dose di ossi-idrossido sucroferrico deve essere aumentata o diminuita di 500 mg di ferro (1 compressa) al giorno ogni 2 – 4 settimane fino a raggiungere un livello sierico di fosforo accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Nella pratica clinica il trattamento sarà basato sulla necessità di tenere sotto controllo i livelli sierici di fosforo, anche se i pazienti che rispondono alla terapia con Velphoro solitamente raggiungono livelli ottimali di fosforo sierico a dosi di 1.500 – 2.000 mg di ferro al giorno (3 – 4 compresse).

Se vengono dimenticate una o più dosi, durante il pasto successivo deve essere ripresa la dose normale del medicinale.

Dose massima giornaliera tollerata per adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni)

La dose massima raccomandata di ferro è di 3.000 mg (6 compresse).

Dose iniziale, titolazione e mantenimento per pazienti pediatrici (di età compresa tra 2 e < 12 anni)

Velphoro è disponibile anche in 125 mg polvere orale in bustina per l'uso in pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e < 12 anni. La scelta della formulazione dipende dall'età del paziente, dalle sue preferenze, dalle sue caratteristiche e dalla sua compliance. Quando si passa da una formulazione all'altra, si deve usare la stessa dose raccomandata. Le dosi iniziali raccomandate e gli aggiustamenti di dose di Velphoro per pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e < 12 anni sono indicati nella Tabella 1.

Tabella 1 Dose iniziale raccomandata e titolazioni di dose per pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e < 12 anni

Età del paziente (anni)	Dose giornaliera iniziale	Aumento o diminuzione della dose	Dose massima giornaliera raccomandata
Da ≥ 2 a < 6	500 mg	125 mg o 250 mg	1.250 mg
Da ≥ 6 a < 9	750 mg	125, 250 o 375 mg	2.500 mg
Da ≥ 9 a < 12	1.000 mg	250 o 500 mg	3.000 mg

Per i pazienti di età compresa tra i 2 e < 6 anni, somministrare la polvere orale, in quanto la formulazione della compressa masticabile non è appropriata per questa fascia d'età.

Per i pazienti di età compresa tra i 6 e < 12 anni possono essere prescritte compresse masticabili Velphoro al posto o in combinazione con Velphoro polvere orale nel caso in cui la dose giornaliera sia di 1.000 mg di ferro (2 compresse masticabili) o superiore.

I livelli sierici di fosforo devono essere monitorati e la dose di ossi-idrossido sucroferrico deve essere aumentata o diminuita in incrementi giornalieri ogni 2 – 4 settimane fino a raggiungere un livello sierico di fosforo accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Popolazione pediatrica (< 2 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Velphoro nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 2 anni non sono ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

Velphoro è indicato per il controllo dei livelli sierici di fosforo in pazienti adulti affetti da MRC in HD o PD. Non sono disponibili dati clinici in pazienti affetti da danno renale ai primi stadi.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica severa sono stati esclusi dagli studi clinici sull'ossi-idrossido sucroferrico. Tuttavia, non si sono osservate evidenze di compromissione epatica o alterazione significativa degli enzimi epatici negli studi clinici sull'ossi-idrossido sucroferrico. Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione geriatrica

Velphoro è stato somministrato a oltre 248 anziani (≥ 65 anni) in base al regime di dosaggio approvato. Il 29,7% del totale di soggetti partecipanti agli studi clinici su Velphoro, era di età pari o superiore a

65 anni mentre l'8,7% era di età pari o superiore a 75 anni. In questi studi non sono state applicate particolari linee guida per la dose e la somministrazione ad anziani e i regimi di dosaggio non sono stati associati ad alcuna problematica significativa.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Velphoro è una compressa masticabile che deve essere assunta durante i pasti. Al fine di massimizzare l'adsorbimento del fosfato proveniente dalla dieta, la dose totale giornaliera deve essere suddivisa tra i pasti della giornata. I pazienti non devono aumentare la loro normale assunzione di liquidi e devono rispettare il regime dietetico prescritto. Le compresse devono essere masticate o frantumate. Le compresse non devono essere inghiottite intere.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Emocromatosi e qualsiasi altro disturbo da accumulo di ferro.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Peritonite, patologie gastriche ed epatiche e interventi chirurgici del tratto gastrointestinale

Pazienti con una storia recente (entro gli ultimi 3 mesi) di peritonite, patologie epatiche o gastriche significative e pazienti con intervento chirurgico maggiore del tratto gastrointestinale non sono stati inclusi negli studi clinici su Velphoro. Il trattamento con Velphoro deve essere utilizzato in questi pazienti solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Alterato colore delle feci

L'ossi-idrossido sucroferrico può alterare il colore delle feci (feci nere). L'alterato colore delle feci (feci nere) può mascherare un sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni sul saccarosio e gli amidi (carboidrati)

Velphoro contiene saccarosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Può danneggiare i denti.

Velphoro contiene amido di patata e amido di mais pregelatinizzato. I pazienti con diabete devono prestare attenzione al fatto che una compressa di Velphoro è equivalente a circa 1,4 g di carboidrati (equivalenti a 0,116 unità pane).

0

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Velphoro non viene quasi assorbito dal tratto gastrointestinale. Sebbene il potenziale di interazioni con altri medicinali appaia scarso, l'efficacia clinica e gli eventi avversi di medicinali concomitanti con una finestra terapeutica ridotta, devono essere monitorati all'inizio del trattamento o all'aggiustamento della dose di Velphoro o del medicinale cosomministrato, oppure il medico deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli ematici. Quando si somministra qualsiasi medicinale noto per la sua interazione con il ferro (come alendronato o doxiciclina) o che abbia il potenziale di interagire con l'ossi-idrossido sucroferrico solo in base a studi *in vitro*, come levotiroxina, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima o due ore dopo dell'assunzione di Velphoro.

Studi *in vitro* con i seguenti principi attivi non hanno mostrato interazioni rilevanti: acido acetilsalicilico, cefalexina, cinacalcet, ciprofloxacina, clopidogrel, enalapril, idroclorotiazide, metformina, metoprololo, nifedipina, pioglitazone e chinidina.

Studi di interazione con losartan, furosemide, digossina, warfarin e omeprazolo sono stati condotti solo in volontari sani, maschi e femmine. La somministrazione concomitante di Velphoro non ha influito sulla biodisponibilità di questi medicinali, misurata mediante l'area sotto la curva (AUC).

Dati degli studi clinici hanno mostrato che l'ossi-idrossido sucroferrico non influisce sugli effetti ipolipidemizzanti degli inibitori della HMG-CoA reduttasi (per es., atorvastatina e simvastatina). Inoltre, le analisi post-hoc di studi clinici hanno dimostrato l'assenza di impatto di Velphoro sull'effetto di riduzione dei valori di iPTH, indotta dagli analoghi della vitamina D. I livelli di vitamina D e 1,25-diidrossi vitamina D rimanevano invariati.

Velphoro non compromette né i test al guaiaco (Haemocult) né quelli di tipo immunologico (iColo Rectal ed Hexagon Obti) per la rilevazione del sangue occulto nelle feci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati clinici disponibili sull'uso di ossi-idrossido sucroferrico in donne in gravidanza.

Studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo in animali non hanno rilevato alcun rischio per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). L'ossi-idrossido sucroferrico deve essere utilizzato da donne in gravidanza solo se assolutamente necessario, dopo attenta valutazione dei benefici/rischi.

Allattamento

Non esistono dati clinici disponibili sull'uso di Velphoro in donne che allattano. Poiché l'assorbimento di ferro da questo medicinale è minimo (vedere paragrafo 5.2), l'escrezione di ferro dall'ossi-idrossido sucroferrico nel latte materno è improbabile. La decisione di continuare l'allattamento o la terapia con ossi-idrossido sucroferrico deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con Velphoro per la madre.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di Velphoro sulla fertilità nell'uomo. Negli studi su animali non si sono osservati effetti avversi sulle capacità di accoppiamento, sulla fertilità e sui parametri della cucciolata dopo trattamento con ossi-idrossido sucroferrico (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Velphoro non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'attuale profilo di sicurezza di Velphoro si basa su un totale di 778 pazienti in emodialisi e 57 pazienti in dialisi peritoneale che sono stati trattati con ossi-idrossido sucroferrico per un periodo massimo di 55 settimane.

In queste sperimentazioni cliniche, il 43% circa dei pazienti presentava almeno una reazione avversa durante il trattamento con Velphoro, e lo 0,36% delle reazioni avverse veniva riportato come grave. La maggior parte delle reazioni avverse riportate dagli studi erano patologie gastrointestinali. Le reazioni

avverse più frequenti erano diarrea e alterato colore delle feci (molto comune). La gran parte di queste patologie gastrointestinali si verificava nella fase iniziale del trattamento e scemava nel tempo con la prosecuzione del dosaggio. Non si sono osservati andamenti dose-dipendenti del profilo delle reazioni avverse di Velphoro.

Elenco sotto forma di tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate con l'uso di Velphoro a dosi da 250 mg ferro/die a 3.000 mg ferro/die in questi pazienti (n=835) sono elencate nella Tabella 2.

I tassi riportati sono stati classificati come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 2 Reazioni avverse in sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipercalcemia Ipocalcemia
Patologie del sistema nervoso			Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea
Patologie gastrointestinali	Diarrea* Alterazione del colore delle feci	Nausea Stipsi Vomito Dispepsia Dolore addominale Flatulenza Alterazione del colore dei denti	Distensione dell'addome Gastrite Fastidio addominale Disfagia Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) Alterazione del colore della lingua
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito Eruzione cutanea
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sapore del prodotto anormale	Stanchezza

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

*Diarrea

La diarrea si è verificata nell'11,6% dei pazienti delle sperimentazioni cliniche. Negli studi a lungo termine da 55 settimane, la maggior parte di queste reazioni avverse di diarrea è stata transitoria, si verificava inizialmente all'avvio del trattamento e ha portato a interruzione del trattamento nel 3,1% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza di Velphoro in pazienti pediatrici (di età compresa tra i 2 e <18 anni) e adulti era paragonabile. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state disturbi

gastrointestinali tra cui diarrea (molto comune, 16,7%), vomito (comune, 6,1%), gastrite (comune, 3,0%) e alterazione del colore delle feci (comune, 3,0%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Qualsiasi caso di sovradosaggio di Velphoro (per es., ipofosfatemia) deve essere trattato secondo la pratica clinica standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: tutti gli altri prodotti terapeutici; farmaci per il trattamento della iperkaliemia e iperfosfatemia; codice ATC: V03AE05

Meccanismo d'azione

Velphoro contiene ossi-idrossido sucroferrico che è composto da ossi-idrossido di ferro (III) polinucleare (pn-FeOOH), saccarosio e amidi. Il legame al fosfato avviene mediante lo scambio del ligando tra i gruppi idrossile e/o l'acqua e gli ioni fosfato nell'intervallo di pH fisiologico del tratto gastrointestinale.

I livelli sierici di fosforo si riducono come conseguenza del minor assorbimento di fosfato proveniente dalla dieta.

Efficacia clinica

È stato condotto uno studio clinico di fase 3 in pazienti affetti da malattia renale cronica (MRC) in dialisi per studiare l'efficacia e la sicurezza di Velphoro in questa popolazione. Si trattava di uno studio a gruppi paralleli, con controllo attivo (sevelamer carbonato), randomizzato, in aperto, della durata di 55 settimane. I pazienti adulti con iperfosfatemia (livelli sierici di fosforo $\geq 1,94$ mmol/L) sono stati trattati con ossi-idrossido sucroferrico a una dose iniziale di 1.000 mg ferro/die seguita da un periodo di titolazione della dose di 8 settimane. È stata determinata la non inferiorità rispetto a sevelamer carbonato alla settimana 12. I soggetti continuavano il trattamento con il medicinale sperimentale dalla settimana 12 alla settimana 55. Dalla settimana 12 alla 24 erano consentite titolazioni della dose sia per ragioni di tollerabilità che di efficacia. Il trattamento delle sottopopolazioni di pazienti dalla settimana 24 alla 27 con la dose di mantenimento di ossi-idrossido sucroferrico (1.000 – 3.000 mg ferro/die) o a basso dosaggio (250 mg ferro/die) di ossi-idrossido sucroferrico ha dimostrato la superiorità della dose di mantenimento.

Nello studio 05A, 1.055 pazienti in emodialisi (N=968) o in dialisi peritoneale (N=87) con fosfatemia $\geq 1,94$ mmol/L dopo un periodo di 2 – 4 settimane di washout del legante del fosfato sono stati randomizzati e trattati con ossi-idrossido sucroferrico a una dose iniziale di 1.000 mg ferro/die (N=707) o con controllo attivo (sevelamer carbonato, N=348) per 24 settimane. Alla fine della settimana 24, 93 pazienti in emodialisi con livelli sierici di fosforo controllati ($< 1,78$ mmol/L) con ossi-idrossido sucroferrico nella prima parte dello studio sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con la dose di mantenimento alla settimana 24 (N=44) o con una dose di controllo bassa, non efficace di 250 mg ferro/die di ossi-idrossido sucroferrico (N=49) per altre 3 settimane.

Dopo completamento dello studio 05A, 658 pazienti (597 in emodialisi e 61 in dialisi peritoneale) sono stati trattati nello studio di estensione di 28 settimane (studio 05B) con ossi-idrossido sucroferrico (N=391) o sevelamer carbonato (N=267) in base alla randomizzazione originale.

I livelli sierici medi di fosforo erano 2,5 mmol/L al momento iniziale e 1,8 mmol/L alla settimana 12 per ossi-idrossido sucroferrico (riduzione di 0,7 mmol/L). I livelli corrispondenti per sevelamer carbonato erano 2,4 mmol/L al momento iniziale e 1,7 mmol/L alla settimana 12 (riduzione di 0,7 mmol/L), rispettivamente.

La riduzione del livello sierico del fosforo permaneva per le 55 settimane. I livelli sierici di fosforo e i livelli dei prodotti calcio-fosforo erano ridotti come conseguenza del minor assorbimento di fosfato fornito dalla dieta.

I tassi di risposta, definiti come proporzione di soggetti che raggiungevano livelli sierici di fosforo compresi nell'intervallo raccomandato dall'iniziativa KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) erano pari al 45,3% e al 59,1% alla settimana 12 e al 51,9% e al 55,2% alla settimana 52, per ossi-idrossido sucroferrico e sevelamer carbonato, rispettivamente.

La dose media giornaliera di Velphoro nelle 55 settimane di trattamento era 1.650 mg di ferro e la dose media giornaliera di sevelamer carbonato era 6.960 mg.

Dati successivi all'autorizzazione all'immissione in commercio

Successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio, è stato condotto uno studio prospettico sulla sicurezza, non interventistico (VERIFIE), che ha valutato la sicurezza e l'efficacia a breve e a lungo termine (fino a 36 mesi) di Velphoro in pazienti adulti in emodialisi (N=1.198) o in dialisi peritoneale (N=160), seguiti nella pratica clinica di routine per 12 – 36 mesi (gruppo di analisi della sicurezza, N=1.365). Nel corso dello studio, il 45% (N=618) di questi pazienti è stato trattato contemporaneamente con uno o più leganti del fosfato diversi da Velphoro.

Nel gruppo di analisi della sicurezza, le ADR più comuni sono state diarrea e alterazione del colore delle feci, segnalate, rispettivamente, dal 14% (N=194) e dal 9% (N=128) dei pazienti. L'incidenza della diarrea è stata più alta nella prima settimana ed è diminuita con la prosecuzione dell'uso del medicinale. Nella maggior parte dei pazienti, la diarrea è stata di intensità da lieve a moderata e, per la maggioranza di essi, si è risolta entro 2 settimane. Quando si usa un composto a base di ferro per via orale, l'alterazione del colore delle feci (nero) è una reazione attesa e può, visivamente, mascherare il sanguinamento gastrointestinale. Per 4 dei 40 eventi concomitanti e documentati di sanguinamento gastrointestinale l'alterazione del colore delle feci correlato a Velphoro è stato segnalato come la causa di un ritardo non significativo nella diagnosi di sanguinamento gastrointestinale, senza conseguenze sulla salute del paziente. Nei casi rimanenti, non è stato segnalato alcun ritardo nella diagnosi di sanguinamento gastrointestinale.

I risultati di questo studio hanno evidenziato che in un contesto reale (che includeva l'uso concomitante di altri leganti del fosfato nel 45% dei pazienti), l'efficacia di Velphoro era in linea con quanto osservato nello studio clinico di fase 3.

Popolazione pediatrica

Uno studio clinico in aperto ha studiato l'efficacia e la sicurezza del Velphoro in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni affetti da malattia renale cronica (MRC) e iperfosfatemia (MRC allo stadio 4-5 (definita da un tasso di filtrazione glomerulare <30 mL/min/1,73 m²) o con MRC che si sottopongono a dialisi. Ottantacinque soggetti sono stati randomizzati al braccio di Velphoro (N=66) o al braccio di controllo attivo con acetato di calcio (N=19) per una titolazione della dose di 10 settimane (Fase 1), seguita da una fase di estensione di sicurezza di 24 settimane (Fase 2). La maggior parte dei pazienti aveva un'età ≥12 anni (66%). L'ottanta per cento dei pazienti erano pazienti con MRC in dialisi (il 67% in emodialisi e il 13% in dialisi peritoneale) e il 20% erano pazienti con MRC non in dialisi.

La differenza limitata nella riduzione del livello medio di fosforo sierico dal livello al basale fino al termine della fase 1 nel gruppo di Velphoro (N=65) non è stata statisticamente significativa con $-0,120$ ($0,081$) mmol/l (95% CI): $-0,282, 0,043$) sulla base dei calcoli effettuati utilizzando un modello misto con dati reali che mostrano una media di $2,08$ mmol/L al basale e $1,91$ mmol/L al termine della fase 1 (riduzione di $0,17$ mmol/L). L'effetto è stato mantenuto durante la fase 2, anche se sono state notate alcune fluttuazioni nell'effetto medio nel tempo ($0,099$ ($0,198$) mmol/L (95% CI): $-0,306, 0,504$)).

La percentuale di soggetti con livelli di fosforo sierico all'interno di intervalli normali è aumentata dal 37% al basale al 61% al termine della fase 1 ed era del 58% al termine della fase 2, mostrando l'effetto sostenibile di riduzione del fosforo dell'ossi-idrossido sucroferrico. Tra i soggetti il cui fosforo sierico al basale era superiore agli intervalli normali legati all'età (N=40), i livelli di fosforo sierico hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa dal basale al termine della fase 1, con la variazione media LS (SE) $-0,87$ ($0,30$) mg/dL (95% CI): $-1,47, -0,27$; $p=0,006$).

Il profilo di sicurezza di Velphoro nei pazienti pediatrici era generalmente paragonabile a quello osservato in precedenza nei pazienti adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Velphoro agisce legando il fosfato nel tratto gastrointestinale, quindi la concentrazione sierica non è importante per la sua efficacia. A causa delle caratteristiche di insolubilità e degradazione di Velphoro, non sono stati condotti i classici studi farmacocinetici, per es. determinazione della distribuzione del volume, area sotto la curva, tempo di residenza media, ecc.

In 2 studi di fase 1 è stato concluso che la possibilità di sovraccarico di ferro è minima e non si sono osservati effetti dose-dipendenti in volontari sani.

Assorbimento

La parte attiva di Velphoro, pn-FeOOH, è praticamente insolubile e quindi non viene assorbita. Il suo prodotto di degradazione, specie mononucleari di ferro, può essere quindi rilasciato dalla superficie di pn-FeOOH e assorbito.

Non sono stati condotti studi di assorbimento assoluto sull'uomo. Studi non clinici su varie specie (ratti e cani) mostravano che l'assorbimento sistemico era molto basso ($\leq 1\%$ della dose somministrata).

L'acquisizione di ferro dal principio attivo di Velphoro radiomarcato, 2.000 mg di ferro in 1 giorno, è stata studiata in 16 pazienti con MRC (8 pre-dialisi e 8 in emodialisi) e in 8 volontari sani con basso accumulo di ferro (ferritina sierica < 100 $\mu\text{g/L}$). In soggetti sani l'acquisizione mediana di ferro radiomarcato nel sangue è stata stimata essere dello $0,43\%$ (intervallo $0,16-1,25\%$) al giorno 21, in pazienti pre-dialisi dello $0,06\%$ (intervallo $0,008-0,44\%$) e nei pazienti in emodialisi dello $0,02\%$ (intervallo $0-0,04\%$). I livelli ematici di ferro radiomarcato erano molto bassi e limitati agli eritrociti.

Distribuzione

Non sono stati condotti studi di distribuzione sull'uomo. Studi non clinici su varie specie (ratti e cani) mostravano che pn-FeOOH è distribuito dal plasma al fegato, alla milza e al midollo osseo e utilizzato per l'incorporazione negli eritrociti.

Si prevede che anche nei pazienti il ferro assorbito sia distribuito agli organi bersaglio, per es.: fegato, milza e midollo osseo, e utilizzato per l'incorporazione negli eritrociti.

Biotrasformazione

La parte attiva di Velphoro, pn-FeOOH, non viene metabolizzata. Tuttavia il prodotto di degradazione di Velphoro, specie mononucleari di ferro, può essere rilasciato dalla superficie dell'ossi-idrossido di ferro(III) polinucleare e assorbito. Studi clinici hanno dimostrato che l'assorbimento sistemico di ferro di Velphoro è basso.

I dati degli studi *in vitro* suggeriscono che il saccarosio e l'amido presenti nel principio attivo possono essere digeriti, rispettivamente, in glucosio e fruttosio e in maltosio e glucosio. Questi composti possono essere assorbiti nel sangue.

Eliminazione

In studi su ratti e cani a cui era stato somministrato per via orale il principio attivo Velphoro ⁵⁹Fe, è stato riscontrato ferro radiomarcato nelle feci ma non nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità sullo sviluppo embrionale/fetale su conigli (variazioni scheletriche e ossificazione incompleta) sono correlati a farmacologia eccessiva e probabilmente non sono rilevanti per i pazienti. Altri studi di tossicità riproduttiva non mostravano alcun effetto avverso.

Gli studi di carcinogenicità sono stati condotti su topi e ratti. Non esistono prove chiare di un effetto carcinogenico nei topi. Dopo 2 anni di trattamento si è osservata iperplasia mucosale con formazione di diverticoli/cisti nel colon e nel cieco di topi, ma è stata considerata un effetto specie-specifico e non sono stati osservati diverticoli/cisti negli studi a lungo termine su ratti o cani. Esisteva un'incidenza lievemente aumentata di adenoma a cellula C benigno alla tiroide in ratti maschi a cui era stata somministrata la dose più elevata di ossi-idrossido sucroferrico. Si è ritenuto che questa fosse più probabilmente una risposta adattiva all'effetto farmacologico del medicinale, clinicamente non rilevante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gusto ai frutti di bosco
Neoesperidina diidrocalcone
Magnesio stearato
Silice anidra colloidale

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Periodo di validità dopo la prima apertura del flacone: 90 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene e foglio di sigillatura a induzione, contenente essiccante a setaccio molecolare e cotone. Confezioni da 30 o 90 compresse masticabili.

Blister a dose unitaria, perforato, di alluminio/alluminio a prova di bambino, ogni blister contiene 6 compresse masticabili. Confezioni da 30 × 1 o confezione multipla da 90 (3 confezioni da 30 × 1) compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Agosto 2014
Data del rinnovo più recente: 25 Marzo 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Velphoro 125 mg polvere orale in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene ossi-idrossido sucroferrico corrispondente a 125 mg di ferro.

L'ossi-idrossido sucroferrico contenuto in una bustina di polvere orale è composto da ferro (III) ossi-idrossido polinucleare (contenente 125 mg di ferro), 187 mg di saccarosio e 175 mg di amidi (amido di patata e amido di mais pregelatinizzato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere orale in bustina.

La polvere orale è marrone-rossiccia.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Velphoro è indicato per il controllo dei livelli sierici di fosforo in pazienti adulti affetti da malattia renale cronica (MRC) in emodialisi (HD) o dialisi peritoneale (PD).

Velphoro è un medicinale indicato per il controllo dei livelli ematici di fosforo in pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni affetti da malattia renale cronica (MRC) allo stadio 4-5 (definita da un tasso di filtrazione glomerulare <30 mL/min/1,73 m²) o con MRC che si sottopongono a dialisi.

Velphoro deve essere somministrato nel contesto di un approccio terapeutico multiplo che può includere supplemento di calcio, 1,25-diidrossi vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, o calcimimetici per controllare lo sviluppo di osteodistrofia renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale, titolazione della dose e mantenimento per pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <12 anni

Le dosi iniziali raccomandate per i pazienti pediatrici in diverse fasce d'età sono descritte nella Tabella 1.

Tabella 1 Dose iniziale raccomandata e titolazioni di dose per pazienti pediatriche di età compresa tra i 2 e <12 anni

Età del paziente (anni)	Dose giornaliera iniziale	Aumento o diminuzione della dose	Dose massima giornaliera raccomandata
Da ≥ 2 a <6	500 mg	125 o 250 mg	1.250 mg
Da ≥ 6 a <9	750 mg	125, 250 o 375 mg	2.500 mg
Da ≥ 9 a <12	1.000 mg	250 o 500 mg	3.000 mg

I livelli sierici di fosforo devono essere monitorati e la dose di ossi-idrossido sucroferrico titolata con aumenti o diminuzioni per due settimane aggiustando la dose giornaliera come indicato in Tabella 1 fino a raggiungere un livello sierico di fosforo accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Per i pazienti di età compresa tra i 6 e <12 anni possono essere prescritte compresse masticabili Velphoro al posto o in combinazione con Velphoro polvere orale nel caso in cui la dose giornaliera sia di 1.000 mg di ferro (2 compresse masticabili) o superiore.

Se vengono dimenticate una o più dosi, durante il pasto successivo deve essere ripresa la dose normale del medicinale.

Ulteriori formulazioni e potenze disponibili

Velphoro è disponibile anche in compresse masticabili (500 mg di ferro) per l'uso in pazienti adulti e pediatriche di età pari o superiore ai 6 anni. La scelta della formulazione dipende dall'età del paziente, dalle sue preferenze, dalle sue caratteristiche e dalla sua compliance. Quando si passa da una formulazione all'altra, usare la stessa dose raccomandata. Velphoro polvere orale non è stato studiato negli adulti. Per i pazienti di età compresa tra i 2 e <6 anni, somministrare la polvere orale, in quanto la formulazione della compressa masticabile non è appropriata per questa fascia d'età.

Popolazione pediatrica nei bambini di età inferiore ai 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di Velphoro nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

Velphoro è indicato per il controllo dei livelli sierici di fosforo in pazienti adulti affetti da MRC in HD o PD. Non ci sono dati clinici disponibili in pazienti con insufficienza renale in stadi iniziali.

Compromissione epatica

I pazienti che soffrono di compromissione epatica grave sono esclusi dalle sperimentazioni cliniche con ossi-idrossido sucroferrico. Tuttavia, non si sono osservate evidenze di compromissione epatica o alterazione significativa degli enzimi epatici negli studi clinici con ossi-idrossido sucroferrico. Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Al fine di massimizzare l'assorbimento del fosfato proveniente dalla dieta, la dose totale giornaliera (numero complessivo di bustine) deve essere suddivisa tra i pasti principali della giornata, cioè i pasti con il contenuto di fosfato più elevato. Quando il numero totale di bustine non può essere diviso equamente per il numero di pasti principali, il resto della dose deve essere assunto con uno o due pasti principali. Il modo ottimale per somministrare la dose giornaliera totale di Velphoro ai singoli pazienti deve essere deciso in base al loro regime alimentare.

Prima della somministrazione, Velphoro polvere orale deve essere mescolata con una piccola quantità di cibo morbido (come la purea di mele) o con bevanda non gassata o acqua e assunta durante i pasti. Ogni bustina di polvere orale richiede almeno 5 mL di liquido per la sospensione, ad esempio 2 bustine devono essere sospese in almeno 10 mL. La quantità di liquido potrebbe essere aumentata se l'assunzione totale giornaliera di liquidi rimane in linea con le indicazioni dietetiche per il singolo paziente.

I pazienti devono assumere Velphoro polvere orale entro 30 minuti dalla sospensione. Velphoro polvere orale non deve essere scaldato (per es. con il microonde) o aggiunto a cibi o liquidi caldi. La miscela deve essere mescolata vigorosamente poiché la polvere non si scioglie completamente e rimane in sospensione con un colore marrone-rossastro. Se necessario, la sospensione deve essere risospesa subito prima della somministrazione.

La dose prescritta di Velphoro polvere orale deve essere sospesa in acqua come descritto sopra, può essere somministrata attraverso un sondino per l'alimentazione enterale >6 FR (dimensione del catetere in French). Per la somministrazione del medicinale seguire le istruzioni del produttore per il sondino per l'alimentazione. Per garantire un dosaggio adeguato, dopo la somministrazione della sospensione orale, il tubo per l'alimentazione enterale deve essere risciacquato con acqua. Per ulteriori dettagli vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Emocromatosi e qualsiasi altro disturbo da accumulo di ferro.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Peritonite, patologie gastriche ed epatiche e interventi chirurgici del tratto gastrointestinale

Pazienti con una storia recente (entro gli ultimi 3 mesi) di peritonite, patologie epatiche o gastriche significative e pazienti con intervento chirurgico maggiore del tratto gastrointestinale non sono stati inclusi negli studi clinici su Velphoro. Il trattamento con Velphoro deve essere utilizzato in questi pazienti solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Alterato colore delle feci

L'ossi-idrossido sucroferrico può alterare il colore delle feci (feci nere). L'alterato colore delle feci (feci nere) può mascherare un sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni sul saccarosio e gli amidi (carboidrati)

Velphoro contiene saccarosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Può danneggiare i denti.

Velphoro contiene amido di patata e amido di mais pregelatinizzato. I pazienti con diabete devono prestare attenzione al fatto che una bustina di Velphoro polvere orale è equivalente a circa 0,7 g di carboidrati (equivalenti a 0,056 unità pane).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Velphoro non viene quasi assorbito dal tratto gastrointestinale. Sebbene il potenziale di interazioni con altri medicinali appaia scarso, l'efficacia clinica e gli eventi avversi di medicinali concomitanti con una finestra terapeutica ridotta devono essere monitorati all'inizio del trattamento o all'aggiustamento della dose di Velphoro o del medicinale cosomministrato, oppure il medico deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli ematici. Quando si somministra qualsiasi medicinale noto per la sua interazione con il ferro (come alendronato o doxiciclina) o che abbia il potenziale di interagire

con l'ossi-idrossido sucroferrico solo in base a studi *in vitro*, come levotiroxina, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di Velphoro.

Studi *in vitro* con i seguenti principi attivi non hanno mostrato interazioni rilevanti: acido acetilsalicilico, cefalexina, cinacalcet, ciprofloxacina, clopidogrel, enalapril, idroclorotiazide, metformina, metoprololo, nifedipina, pioglitazone e chinidina.

Studi di interazione con losartan, furosemide, digossina, warfarin e omeprazolo sono stati condotti solo in volontari sani, maschi e femmine. La somministrazione concomitante di Velphoro non ha influito sulla biodisponibilità di questi medicinali, misurata mediante l'area sotto la curva (AUC).

Dati degli studi clinici hanno mostrato che l'ossi-idrossido sucroferrico non influisce sugli effetti ipolipidemizzanti degli inibitori della HMG-CoA reduttasi (per es. atorvastatina e simvastatina). Inoltre, le analisi post-hoc di studi clinici hanno dimostrato l'assenza di impatto di Velphoro sull'effetto di riduzione dei valori di iPTH, indotta dagli analoghi della vitamina D. I livelli di vitamina D e 1,25-diidrossi vitamina D rimanevano invariati.

Velphoro non compromette né i test al guaiaco (Haemocult) né quelli di tipo immunologico (iColo Rectal ed Hexagon Obti) per la rilevazione del sangue occulto nelle feci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati clinici disponibili sull'uso di ossi-idrossido sucroferrico in donne in gravidanza.

Studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo in animali non hanno rilevato alcun rischio per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). L'ossi-idrossido sucroferrico deve essere utilizzato da donne in gravidanza solo se assolutamente necessario, dopo attenta valutazione del beneficio/rischio.

Allattamento

Non esistono dati clinici disponibili sull'uso di Velphoro in donne che allattano. Poiché l'assorbimento di ferro da questo medicinale è minimo (vedere paragrafo 5.2), l'escrezione di ferro da ossi-idrossido sucroferrico nel latte materno è improbabile. La decisione di continuare l'allattamento o la terapia con ossi-idrossido sucroferrico deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con Velphoro per la madre.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di Velphoro sulla fertilità nell'uomo. Negli studi su animali non si sono osservati effetti avversi sulle capacità di accoppiamento, sulla fertilità e sui parametri della cucciolata dopo trattamento con ossi-idrossido sucroferrico (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Velphoro non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'attuale profilo di sicurezza di Velphoro si basa su un totale di 778 pazienti in emodialisi e 57 pazienti in dialisi peritoneale che sono stati trattati con ossi-idrossido sucroferrico per un periodo massimo di 55 settimane.

In queste sperimentazioni cliniche, il 43% circa dei pazienti presentava almeno una reazione avversa durante il trattamento con Velphoro, e lo 0,36% dei casi delle reazioni avverse veniva riportato come grave. La maggior parte delle reazioni avverse riportate dagli studi erano patologie gastrointestinali. Le reazioni avverse più frequenti erano diarrea e alterato colore delle feci (molto comune). La gran parte di queste patologie gastrointestinali si verificava nella fase iniziale del trattamento e scemava nel tempo con la prosecuzione del dosaggio. Non si sono osservati andamenti dose-dipendenti del profilo delle reazioni avverse di Velphoro.

Elenco sotto forma di tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate con l'uso di Velphoro a dosi da 250 mg ferro/die a 3.000 mg ferro/die in questi pazienti (n=835) sono elencate nella Tabella 2.

I tassi riportati sono stati classificati come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 2 Reazioni avverse in sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipercalcemia Ipocalcemia
Patologie del sistema nervoso			Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea
Patologie gastrointestinali	Diarrea* Alterazione del colore delle feci	Nausea Stipsi Vomito Dispepsia Dolore addominale Flatulenza Alterazione del colore dei denti	Distensione dell'addome Gastrite Fastidio addominale Disfagia Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) Alterazione del colore della lingua
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito Eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sapore del prodotto anormale	Stanchezza

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

**Diarrea*

La diarrea si è verificata nell'11,6% dei pazienti delle sperimentazioni cliniche. Negli studi a lungo termine da 55 settimane, la maggior parte di queste reazioni avverse di diarrea è stata transitoria, si verificava inizialmente all'avvio del trattamento e ha portato a interruzione del trattamento nel 3,1% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza di Velphoro in pazienti pediatrici (di età compresa tra i 2 e <18 anni) e adulti era paragonabile. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state disturbi gastrointestinali tra cui diarrea (molto comune, 16,7%), vomito (comune, 6,1%), gastrite (comune, 3,0%) e alterazione del colore delle feci (comune, 3,0%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Qualsiasi caso di sovradosaggio di Velphoro (per es., ipofosfemia) deve essere trattato secondo la pratica clinica standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotti terapeutici; farmaci per il trattamento della iperkaliemia e iperfosfemia; codice ATC: V03AE05

Meccanismo d'azione

Velphoro contiene ossi-idrossido sucroferrico che è composto da ossi-idrossido di ferro (III) polinucleare (pn-FeOOH), saccarosio e amidi. Il legame al fosfato avviene mediante lo scambio del ligando tra i gruppi idrossile e/o l'acqua e gli ioni fosfato nell'intervallo di pH fisiologico del tratto gastrointestinale.

I livelli sierici di fosforo si riducono come conseguenza del minor assorbimento di fosfato proveniente dalla dieta.

Efficacia clinica

È stato condotto uno studio clinico di fase 3 in pazienti affetti da malattia renale cronica (MRC) in dialisi per studiare l'efficacia e la sicurezza di Velphoro in questa popolazione. Si trattava di uno studio a gruppi paralleli, con controllo attivo (sevelamer carbonato), randomizzato, in aperto, della durata di 55 settimane. I pazienti adulti con iperfosfemia (livelli sierici di fosforo $\geq 1,94$ mmol/L) sono stati trattati con ossi-idrossido sucroferrico a una dose iniziale di 1.000 mg ferro/die seguita da un periodo di titolazione della dose di 8 settimane. È stata determinata la non inferiorità rispetto a sevelamer carbonato alla settimana 12. I soggetti continuavano il trattamento con il medicinale sperimentale dalla settimana 12 alla settimana 55. Dalla settimana 12 alla 24 erano consentite titolazioni della dose sia per ragioni di tollerabilità che di efficacia. Il trattamento delle sottopopolazioni di pazienti dalla settimana 24 alla 27 con la dose di mantenimento di ossi-idrossido sucroferrico (1.000 – 3.000 mg ferro/die) o a basso dosaggio (250 mg ferro/die) di ossi-idrossido sucroferrico ha dimostrato la superiorità della dose di mantenimento.

Nello studio 05A, 1.055 pazienti in emodialisi (N=968) o in dialisi peritoneale (N=87) con fosfemia $\geq 1,94$ mmol/L dopo un periodo di 2 – 4 settimane di washout del legante del fosfato sono stati randomizzati e trattati con ossi-idrossido sucroferrico a una dose iniziale di 1.000 mg ferro/die (N=707) o con controllo attivo (sevelamer carbonato, N=348) per 24 settimane. Alla fine della settimana 24, 93 pazienti in emodialisi con livelli sierici di fosforo controllati (<1,78 mmol/L) con

ossi-idrossido sucroferrico nella prima parte dello studio sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con la dose di mantenimento alla settimana 24 (N=44) o con una dose di controllo bassa, non efficace di 250 mg ferro/die di ossi-idrossido sucroferrico (N=49) per altre 3 settimane.

Dopo completamento dello studio 05A, 658 pazienti (597 in emodialisi e 61 in dialisi peritoneale) sono stati trattati nello studio di estensione di 28 settimane (Studio 05B) con ossi-idrossido sucroferrico (N=391) o sevelamer carbonato (N=267) in base alla randomizzazione originale.

I livelli sierici medi di fosforo erano 2,5 mmol/L al momento iniziale e 1,8 mmol/L alla settimana 12 per ossi-idrossido sucroferrico (riduzione di 0,7 mmol/L). I livelli corrispondenti per sevelamer carbonato erano 2,4 mmol/L al momento iniziale e 1,7 mmol/L alla settimana 12 (riduzione di 0,7 mmol/L), rispettivamente.

La riduzione del livello sierico del fosforo permaneva per le 55 settimane. I livelli sierici di fosforo e i livelli dei prodotti calcio-fosforo erano ridotti come conseguenza del minor assorbimento di fosfato fornito dalla dieta.

I tassi di risposta, definiti come proporzione di soggetti che raggiungevano livelli sierici di fosforo compresi nell'intervallo raccomandato dall'iniziativa KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) erano pari al 45,3% e al 59,1% alla settimana 12 e al 51,9% e al 55,2% alla settimana 52, per ossi-idrossido sucroferrico e sevelamer carbonato, rispettivamente.

La dose media giornaliera di Velphoro nelle 55 settimane di trattamento era 1.650 mg di ferro e la dose media giornaliera di sevelamer carbonato era 6.960 mg.

Dati successivi all'autorizzazione all'immissione in commercio

Successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio, è stato condotto uno studio prospettico sulla sicurezza, non interventistico (VERIFIE), che ha valutato la sicurezza e l'efficacia a breve e a lungo termine (fino a 36 mesi) di Velphoro in pazienti adulti in emodialisi (N=1.198) o in dialisi peritoneale (N=160), seguiti nella pratica clinica di routine per 12 - 36 mesi (gruppo di analisi della sicurezza, N=1.365). Nel corso dello studio, il 45% (N=618) di questi pazienti è stato trattato contemporaneamente con uno o più leganti del fosfato diversi da Velphoro.

Nel gruppo di analisi della sicurezza, le ADR più comuni sono state diarrea e alterazione del colore delle feci, segnalate, rispettivamente, dal 14% (N=194) e dal 9% (N=128) dei pazienti. L'incidenza della diarrea è stata più alta nella prima settimana ed è diminuita con la prosecuzione dell'uso del medicinale. Nella maggior parte dei pazienti, la diarrea è stata di intensità da lieve a moderata e, per la maggioranza di essi, si è risolta entro 2 settimane. Quando si usa un composto a base di ferro per via orale, l'alterazione del colore delle feci (nero) è una reazione attesa e può, visivamente, mascherare il sanguinamento gastrointestinale. Per 4 dei 40 eventi concomitanti e documentati di sanguinamento gastrointestinale, l'alterazione del colore delle feci correlato a Velphoro è stato segnalato come la causa di un ritardo non significativo nella diagnosi di sanguinamento gastrointestinale, senza conseguenze sulla salute del paziente. Nei casi rimanenti, non è stato segnalato alcun ritardo nella diagnosi di sanguinamento gastrointestinale.

I risultati di questo studio hanno evidenziato che, in un contesto reale (che includeva l'uso concomitante di altri leganti del fosfato nel 45% dei pazienti), l'efficacia di Velphoro era in linea con quanto osservato nello studio clinico di fase 3.

Popolazione pediatrica

Uno studio clinico in aperto ha studiato l'efficacia e la sicurezza del Velphoro in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni affetti da malattia renale cronica (MRC) e iperfosfemia (MRC allo stadio 4-5 (definita da un tasso di filtrazione glomerulare <30 mL/min/1,73 m²) o con MRC che si sottopongono a dialisi). Ottantacinque soggetti sono stati randomizzati al braccio di Velphoro (N=66) o al braccio di controllo attivo con acetato di calcio (N=19) per una titolazione della dose di

10 settimane (Fase 1), seguita da una fase di estensione di sicurezza di 24 settimane (Fase 2). La maggior parte dei pazienti aveva un'età ≥ 12 anni (66%). L'ottanta per cento dei pazienti erano pazienti con MRC in dialisi (il 67% in emodialisi e il 13% in dialisi peritoneale) e il 20% erano pazienti con MRC non in dialisi.

La differenza limitata nella riduzione del livello medio di fosforo sierico dal livello al basale fino al termine della fase 1 nel gruppo di Velphoro (N=65) non è stata statisticamente significativa con $-0,120$ (0,081) mmol/L (95% CI): $-0,282, 0,043$) sulla base dei calcoli effettuati utilizzando un modello misto con dati reali che mostrano una media di 2,08 mmol/L al basale e 1,91 mmol/L al termine della fase 1 (riduzione di 0,17 mmol/L). L'effetto è stato mantenuto durante la fase 2, anche se sono state notate alcune fluttuazioni nell'effetto medio nel tempo (0,099 (0,198) mmol/L (95% CI: $-0,306, 0,504$)).

La percentuale di soggetti con livelli di fosforo sierico all'interno di intervalli normali è aumentata dal 37% al basale al 61% al termine della fase 1, ed era del 58% al termine della fase 2, mostrando l'effetto sostenibile di riduzione del fosforo dell'ossi-idrossido sucroferrico. Tra i soggetti il cui fosforo sierico all'età al basale era superiore agli intervalli normali legati (N=40), i livelli di fosforo sierico hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa dal basale al termine della fase 1, con la variazione media LS (SE) $-0,87$ (0,30) mg/dL (95% CI: $-1,47, -0,27$; $p=0,006$).

Il profilo di sicurezza di Velphoro nei pazienti pediatrici era generalmente paragonabile a quello osservato in precedenza nei pazienti adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Velphoro agisce legando il fosfato nel tratto gastrointestinale, quindi la concentrazione sierica non è importante per la sua efficacia. A causa delle caratteristiche di insolubilità e degradazione di Velphoro, non sono stati condotti i classici studi farmacocinetici, per es. determinazione della distribuzione del volume, area sotto la curva, tempo di residenza media, ecc.

In 2 studi di fase 1 è stato concluso che la possibilità di sovraccarico di ferro è minima e non si sono osservati effetti dose-dipendenti in volontari sani.

Assorbimento

La parte attiva di Velphoro, pn-FeOOH, è praticamente insolubile e quindi non viene assorbita. Il suo prodotto di degradazione, specie mononucleari di ferro, può essere quindi rilasciato dalla superficie di pn-FeOOH e assorbito.

Non sono stati condotti studi di assorbimento assoluto sull'uomo. Studi non clinici su varie specie (ratti e cani) mostravano che l'assorbimento sistemico era molto basso ($\leq 1\%$ della dose somministrata).

L'acquisizione di ferro dal principio attivo di Velphoro radiomarcato, 2.000 mg di ferro in 1 giorno, è stata studiata in 16 pazienti con MRC (8 pre-dialisi e 8 in emodialisi) e in 8 volontari sani con basso accumulo di ferro (ferritina sierica < 100 $\mu\text{g/L}$). In soggetti sani l'acquisizione mediana di ferro radiomarcato nel sangue è stata stimata essere dello 0,43% (intervallo 0,16–1,25%) al giorno 21, in pazienti pre-dialisi dello 0,06% (intervallo 0,008–0,44%) e nei pazienti in emodialisi dello 0,02% (intervallo 0–0,04%). I livelli ematici di ferro radiomarcato erano molto bassi e limitati agli eritrociti.

Distribuzione

Non sono stati condotti studi di distribuzione sull'uomo. Studi non clinici su varie specie (ratti e cani) mostravano che pn-FeOOH è distribuito dal plasma al fegato, alla milza e al midollo osseo e utilizzato per l'incorporazione negli eritrociti.

Si prevede che anche nei pazienti il ferro assorbito sia distribuito agli organi bersaglio, per es. fegato, milza e midollo osseo, e utilizzato per l'incorporazione negli eritrociti.

Biotrasformazione

La parte attiva di Velphoro, pn-FeOOH, non viene metabolizzata. Tuttavia, il prodotto di degradazione di Velphoro, specie mononucleari di ferro, può essere rilasciato dalla superficie dell'ossi-idrossido di ferro(III) polinucleare e assorbito. Studi clinici hanno dimostrato che l'assorbimento sistemico di ferro di Velphoro è basso.

I dati degli studi *in vitro* suggeriscono che il saccarosio e l'amido presenti nel principio attivo possono essere digeriti, rispettivamente, in glucosio e fruttosio e in maltosio e glucosio. Questi composti possono essere assorbiti nel sangue.

Eliminazione

In studi su ratti e cani a cui era stato somministrato per via orale il principio attivo Velphoro ⁵⁹Fe, è stato riscontrato ferro radiomarcato nelle feci ma non nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità sullo sviluppo embrionale/fetale su conigli (variazioni scheletriche e ossificazione incompleta) sono correlati a farmacologia eccessiva e probabilmente non sono rilevanti per i pazienti. Altri studi di tossicità riproduttiva non mostravano alcun effetto avverso.

Gli studi di carcinogenicità sono stati condotti su topi e ratti. Non esistono prove chiare di un effetto carcinogenico nei topi. Dopo 2 anni di trattamento si è osservata iperplasia mucosale con formazione di diverticoli/cisti nel colon e nel cieco di topi, ma è stata considerata un effetto specie-specifico e non sono stati osservati diverticoli/cisti negli studi a lungo termine su ratti o cani. Esisteva un'incidenza lievemente aumentata di adenoma a cellula C benigno alla tiroide in ratti maschi a cui era stata somministrata la dose più elevata di ossi-idrossido sucroferrico. Si è ritenuto che questa fosse più probabilmente una risposta adattiva all'effetto farmacologico del medicinale, clinicamente non rilevante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Maltodestrina
Cellulosa microcristallina
Gomma xantano
Silice anidra colloidale
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina monodose bipartita in polietilene tereftalato/alluminio/polietilene laminato a prova di bambino. Confezione con 90 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione e manipolazione

Velphoro polvere orale deve essere mescolata con una piccola quantità di cibo morbido (come la purea di mele) o con una piccola quantità di bevanda non gassata o acqua e assunta durante i pasti (vedere paragrafo 4.2). La miscela deve essere mescolata vigorosamente poiché la polvere non si scioglie completamente e rimane in sospensione con un colore marrone-rossastro. La sospensione deve essere somministrata entro 30 minuti dalla preparazione. Se necessario, la sospensione deve essere risospesa subito prima della somministrazione.

Sondino per alimentazione enterale

La dose prescritta di Velphoro polvere orale, che deve essere sospesa in acqua come descritto sopra, può essere somministrata attraverso un sondino per l'alimentazione enterale >6 FR (dimensione del catetere in French). Le dimensioni del sondino considerate appropriate per l'uso previsto e la fascia d'età, sono di 8 – 12 FR, cioè sondini di piccole e medie dimensioni per l'alimentazione di bambini e adulti.

Seguire le istruzioni del produttore per il sondino per l'alimentazione per la somministrazione del medicinale. Per garantire un dosaggio adeguato, dopo la somministrazione della sospensione orale, il tubo per l'alimentazione enterale deve essere risciacquato con acqua. I volumi di lavaggio per ottenere un recupero completo della dose, per un sondino di 50 cm di lunghezza, sono comprese tra 6 mL (8 FR) e 10 mL (12 FR). Poiché il medicinale ha un colore bruno, si potrebbe osservare un'ostruzione del sondino o un accumulo di residui attraverso sondini per alimentazione trasparenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/943/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Agosto 2014

Data del rinnovo più recente: 25 Marzo 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
FRANCIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).