

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Velphoro 500 mg comprimés à croquer

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à croquer contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 500 mg de fer. L'oxyhydroxyde sucro-ferrique contenu dans un comprimé est composé d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire (contenant 500 mg de fer), de 750 mg de saccharose et de 700 mg d'amidons (amidon de pomme de terre et amidon de maïs pré-gélatinisé).

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. INFORMATIONS 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 est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans ou plus atteints de NPC de stades 4-5 (définie par un débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou atteints de NPC et sous dialyse.

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 D<sub>3</sub> 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 pour les adultes et adolescents (≥ 12 ans)

La dose de départ recommandée est de 1 500 mg de fer (3 comprimés) par jour, à répartir sur les repas de la journée.

#### Ajustement de la dose et dose de maintenance pour les adultes et adolescents (≥ 12 ans)

Le taux de phosphate sérique doit être surveillé et la dose d'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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 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 quotidienne tolérable maximale pour les adultes et les adolescents ( $\geq 12$  ans)

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

*Dose de départ, ajustement de la dose et dose d'entretien pour les patients pédiatriques (2 à < 12 ans)*

Velphoro est également disponible sous la forme de 125 mg de poudre orale en sachet pour les patients pédiatriques de 2 à < 12 ans. Le choix de formulation dépend de l'âge du patient, de ses préférences, de ses caractéristiques et de son observance. Lors du changement de formulation, la même dose recommandée doit être utilisée. Les doses de départ recommandées et l'ajustement de la dose de Velphoro pour les patients pédiatriques de 2 à < 12 ans sont illustrés dans le tableau 1.

**Tableau 1 Doses de départ recommandées et ajustement de la dose pour les patients pédiatriques de 2 à < 12 ans**

Âge du patient (ans)	Dose quotidienne de départ	Augmentations ou diminutions de dose	Dose quotidienne maximale recommandée
De $\geq 2$ à < 6	500 mg	125 ou 250 mg	1 250 mg
De $\geq 6$ à < 9	750 mg	125, 250 ou 375 mg	2 500 mg
De $\geq 9$ à < 12	1 000 mg	250 ou 500 mg	3 000 mg

Chez les patients de 2 à < 6 ans, la poudre orale doit être administrée, car les comprimés à croquer ne sont pas adaptés pour cette tranche d'âge.

Pour les patients de 6 à < 12 ans, les comprimés à croquer Velphoro peuvent être prescrits à la place ou en association avec la poudre orale Velphoro si la dose quotidienne est de 1 000 mg de fer (2 comprimés à croquer) ou plus.

Le taux de phosphate sérique doit être surveillé et la dose d'oxyhydroxyde sucro-ferrique augmentée ou diminuée par incréments chaque jour toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à ce qu'un taux acceptable de phosphate sérique soit atteint, avec ensuite une surveillance régulière.

Population pédiatrique (< 2 ans)

La sécurité et l'efficacité de Velphoro chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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 chez les patients aux premiers stades de l'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave ont été exclus des études cliniques réalisées avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Cependant, il n'a pas été observé de signe d'insuffisance hépatique ou de modification significative des enzymes hépatiques lors des études cliniques avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Voir plus d'informations rubrique 4.4.

### Personnes âgées ( $\geq 65$ ans)

Velphoro a été administré à plus de 248 personnes âgées (65 ans et plus) selon le schéma thérapeutique approuvé. Sur le nombre total de sujets ayant pris part aux études cliniques de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, 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.

### 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 et doivent suivre le régime alimentaire qui leur a été prescrit. Les comprimés doivent être croqués ou écrasés ; les comprimés ne doivent pas être avalés entiers.

### **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. Le traitement par Velphoro ne doit être utilisé chez ces patients qu'à l'issue d'une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

#### Selles décolorées

L'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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).

#### 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 de l'amidon de pomme de terre et de l'amidon de maïs pré-gélatinisé. Les patients diabétiques doivent tenir compte du fait qu'un comprimé de Velphoro est équivalent à environ 1,4 g de glucides (équivalent à 0,116 unité de pain).

### **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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (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 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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique ne modifiait pas les effets hypolipémiants 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). L'oxyhydroxyde sucro-ferrique ne doit être utilisé chez la femme enceinte que dans le cas où il est clairement nécessaire, et après une évaluation soignée 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 ce médicament étant minime (voir rubrique 5.2), l'excrétion de fer de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre l'allaitement ou de poursuivre le traitement avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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 et 0,36 % des cas ont été rapportés comme réactions indésirables graves. La majorité des réactions indésirables observées au cours des essais étaient 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 2.

La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ).

**Tableau 2 Effets indésirables détectés lors des essais cliniques**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypercalcémie Hypocalcémie
Affections du système nerveux			Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée* Altération de la couleur des fèces	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 et sont apparus en début de traitement et ont entraîné l'interruption du traitement chez 3,1 % des patients.

### Population pédiatrique

En général, le profil de sécurité de Velphoro chez des patients pédiatriques (2 à < 18 ans) et adultes était comparable. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient les affections gastro-intestinales, notamment diarrhée (très fréquent, 16,7 %), vomissements (fréquent, 6,1 %), gastrite (fréquent, 3,0 %) et altération de la couleur des fèces (fréquent, 3,0 %).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Tous les cas de surdosage de Velphoro (par ex., hypophosphatémie) doivent être traités selon les pratiques cliniques standard.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Tous les autres produits thérapeutiques ; médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ; code ATC : V03AE05

#### Mécanisme d'action

Velphoro contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique qui est composé 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 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  $\geq 1,94$  mmol/L) ont été traités par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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 d'oxyhydroxyde sucro-ferrique (1 000 à 3 000 mg de fer/jour) ou à une faible dose (250 mg de fer/jour) d'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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  $\geq 1,94$  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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, à une dose de départ de 1 000 mg de fer/jour (N = 707), soit par le traitement de référence (carbonate de sevelamer, N = 348). À la fin de la 24<sup>ème</sup> semaine, 93 patients sous hémodialyse dont les taux de phosphore sérique étaient contrôlés par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (< 1,78 mmol/L) dans la première partie de l'étude ont été randomisés à nouveau et ont continué le traitement avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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 de fer/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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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.

#### Données post-autorisation

Une étude de sécurité prospective, non interventionnelle et post-autorisation (VERIFIE) a été menée, portant sur l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité à court et à long terme (jusqu'à 36 mois) de Velphoro chez des patients adultes sous hémodialyse (N = 1 198) ou dialyse péritonéale (N = 160), ayant été suivis en pratique clinique de routine pendant 12 à 36 mois (population d'analyse de la sécurité, N = 1 365). Au cours de l'étude, 45 % (N = 618) de ces patients ont été traités, de façon concomitante, par un ou plusieurs chélateurs de phosphate autres que Velphoro.

Dans la population d'analyse de la sécurité, les EI les plus fréquents ont été la diarrhée et les selles décolorées, signalés par 14 % (N = 194) et 9 % (N = 128) des patients, respectivement. L'incidence de la diarrhée était la plus élevée au cours de la première semaine et diminuait avec la durée d'utilisation. La diarrhée était d'intensité légère à modérée chez la plupart des patients et s'est résolue dans la majorité des cas en 2 semaines. Des selles décolorées (noires) sont attendues pour un composé oral à base de fer, et peuvent masquer visuellement des saignements gastro-intestinaux. Pour 4 des 40 saignements gastro-intestinaux concomitants documentés, la décoloration des selles associée au traitement par Velphoro a été signalée comme causant un retard non significatif dans le diagnostic de saignement gastro-intestinal, sans impact sur la santé du patient. Dans les autres cas, aucun retard dans le diagnostic de saignement gastro-intestinal n'a été signalé.

Les résultats de cette étude ont montré que l'efficacité du Velphoro en conditions réelles (y compris l'utilisation concomitante d'autres chélateurs du phosphate chez 45 % des patients), était conforme à celle observée dans l'étude clinique de phase III.

#### Population pédiatrique

Une étude clinique ouverte a analysé l'efficacité et la sécurité de Velphoro chez des patients pédiatriques de 2 ans et plus atteints de NPC et d'hyperphosphatémie (NPC de stades 4-5 [définie par



un débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>] ou atteints de NPC et sous dialyse). Quarante-vingt-cinq patients ont été randomisés dans un bras Velphoro (N = 66) ou un bras de contrôle avec traitement actif par acétate de calcium (N = 19) pendant une période d'ajustement de la dose de 10 semaines (Stade 1), suivie d'une extension de sécurité de 24 semaines (Stade 2). La plupart des patients étaient âgés de ≥ 12 ans (66 %). Quarante-vingt pour cent des patients étaient atteints de NPC et sous dialyse (67 % sous hémodialyse et 13 % sous dialyse péritonéale) et 20 % étaient atteints de NPC sans dialyse.

La différence limitée de réduction du taux moyen de phosphate sérique entre le début de l'étude et la fin du Stade 1 dans le groupe Velphoro (N = 65) n'était pas statistiquement significative, avec -0,120 (0,081) mmol/L (IC à 95 % : -0,282, 0,043) sur la base de calculs à modèle mixte, les données réelles montrant une moyenne de 2,08 mmol/L au début de l'étude et de 1,91 mmol/L à la fin du Stade 1 (réduction de 0,17 mmol/L). L'effet a été maintenu pendant le Stade 2, bien que quelques fluctuations de l'effet moyen aient été observées au fil du temps (0,099 (0,198) mmol/L (IC à 95 % : -0,306, 0,504)).

Le pourcentage de patients dont le taux de phosphate sérique se situe dans les plages normales est passé de 37 % au début de l'étude à 61 % à la fin du Stade 1, et était de 58 % à la fin du Stade 2, démontrant l'effet durable de diminution du phosphate exercé par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Parmi les patients dont le taux de phosphate sérique était supérieur aux plages normales pour la tranche d'âge au début de l'étude (N = 40), le taux de phosphate sérique présentait une baisse statistiquement significative entre le début de l'étude et la fin du Stade 1, avec une modification de la moyenne des MC (ET) de -0,87 (0,30) mg/dL (IC à 95 % : -1,47, -0,27 ; p = 0,006).

Le profil de sécurité de Velphoro chez les patients pédiatriques était généralement comparable à celui précédemment observé chez les patients adultes.

## 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 la substance active Velphoro radiomarquée, administrée à la quantité de 2 000 mg de fer sur une journée, a été analysé chez 16 patients NPC (8 en pré-dialyse 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 pré-dialysés 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 active 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 active Velphoro-<sup>59</sup>Fe par voie orale, le fer radiomarké 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 mucoale, 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 : 90 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/aluminium unidose perforé avec sécurité enfants, chaque blister contenant 6 comprimés à croquer. Boîtes de 30 × 1 ou multipack de 90 (3 boîtes de 30 × 1) comprimés à croquer.

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 Cedex  
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

Date du dernier renouvellement : 25 mars 2019

## **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>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velphoro 125 mg poudre orale en sachet

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque sachet contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 125 mg de fer.

L'oxyhydroxyde sucro-ferrique contenu dans un sachet de poudre orale est composé d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire (contenant 125 mg de fer), de 187 mg de saccharose et de 175 mg d'amidons (amidon de pomme de terre et amidon de maïs pré-gélatinisé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre orale en sachet.

La poudre orale est de couleur brun-rouge.

## **4. INFORMATIONS 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 est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans ou plus atteints de NPC de stades 4–5 (définie par un débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou atteints de NPC et sous dialyse.

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 D<sub>3</sub> 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, ajustement de la dose et dose de maintenance pour les patients pédiatriques de 2 à < 12 ans*

Les doses de départ recommandées pour les patients pédiatriques de différentes tranches d'âge sont décrites dans le tableau 1.

**Tableau 1 Doses de départ recommandées et ajustement de la dose pour les patients pédiatriques de 2 à < 12 ans**

Âge du patient (ans)	Dose quotidienne de départ	Augmentations ou diminutions de dose	Dose quotidienne maximale recommandée
De $\geq 2$ à < 6	500 mg	125 ou 250 mg	1 250 mg
De $\geq 6$ à < 9	750 mg	125, 250 ou 375 mg	2 500 mg
De $\geq 9$ à < 12	1 000 mg	250 ou 500 mg	3 000 mg

Le taux de phosphate sérique doit être surveillé et la dose d'oxyhydroxyde sucro-ferrique augmentée ou diminuée toutes les deux semaines en ajustant la dose quotidienne comme indiqué au tableau 1 jusqu'à ce qu'un taux acceptable de phosphate sérique soit atteint, avec ensuite une surveillance régulière.

Pour les patients de 6 à < 12 ans, les comprimés à croquer Velphoro peuvent être prescrits à la place ou en association avec la poudre orale Velphoro si la dose quotidienne est de 1 000 mg de fer (2 comprimés à croquer) ou plus.

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

#### Formulation et dosage supplémentaires disponibles

Velphoro est également disponible sous la forme de comprimés à croquer (500 mg de fer) pour des patients adultes et pédiatriques de 6 ans et plus. Le choix de formulation dépend de l'âge du patient, de ses préférences, de ses caractéristiques et de son observance. Lors du changement de formulation, la même dose recommandée doit être utilisée. La poudre orale Velphoro n'a pas été étudiée chez l'adulte. Chez les patients de 2 à < 6 ans, la poudre orale doit être administrée, car les comprimés à croquer ne sont pas adaptés pour cette tranche d'âge.

#### Population pédiatrique (< 2 ans)

La sécurité et l'efficacité de Velphoro chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### 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 chez les patients aux premiers stades de l'insuffisance rénale.

#### Insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave ont été exclus des études cliniques réalisées avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Cependant, il n'a pas été observé de signe d'insuffisance hépatique ou de modification significative des enzymes hépatiques lors des études cliniques avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Voir plus d'informations rubrique 4.4.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Afin de maximiser l'adsorption des phosphates alimentaires, la dose quotidienne totale (nombre total de sachets) doit être répartie entre les principaux repas de la journée, c'est-à-dire les repas avec la

teneur en phosphate la plus élevée. Lorsque le nombre total de sachets ne peut pas être divisé également par le nombre de repas principaux, le reste de la dose doit être pris avec un ou deux repas principaux. La meilleure manière d'administrer la dose quotidienne totale de Velphoro à différents patients doit être déterminée en fonction de leur régime alimentaire.

Avant l'administration, la poudre orale Velphoro doit être mélangée à une petite quantité d'aliments mous (tels que de la compote de pomme) ou d'eau ou de boisson non gazeuse et prise au moment du repas. Chaque sachet de poudre orale nécessite au moins 5 mL de liquide pour suspension, p. ex. 2 sachets seront mis en suspension dans 10 mL au moins. La quantité de liquide peut être augmentée si l'apport quotidien total de liquide reste conforme aux instructions relatives à l'alimentation du patient.

Les patients doivent prendre la poudre orale Velphoro dans les 30 minutes suivant la mise en suspension. La poudre orale Velphoro ne doit pas être chauffée (par ex. au four à micro-ondes) ni ajoutée à des aliments ou à des liquides réchauffés. Le mélange doit être agité vigoureusement car la poudre ne se dissoudra pas entièrement et restera en suspension avec une couleur brun-rouge. Au besoin, le mélange doit être remis en suspension juste avant l'administration.

La dose prescrite de poudre orale Velphoro en suspension dans l'eau, comme décrit ci-dessus, peut être administrée via une sonde d'alimentation entérale > 6 FR (échelle française). Respecter les instructions du fabricant de la sonde d'alimentation pour administrer le médicament. Pour assurer un dosage adéquat, après l'administration de la suspension orale, la sonde d'alimentation entérale doit être rincée à l'eau. Voir rubrique 6.6 pour plus de détails.

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hémochromatose et 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. Le traitement par Velphoro ne doit être utilisé chez ces patients qu'à l'issue d'une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

##### Selles décolorées

L'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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).

##### 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 de l'amidon de pomme de terre et de l'amidon de maïs pré-gélatinisé. Les patients diabétiques doivent tenir compte du fait qu'un sachet de poudre orale Velphoro est équivalent à environ 0,7 g de glucides (équivalent à 0,056 unité de pain).

#### 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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (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, nifédipine, pioglitazone et quinidine.

Les études d'interaction 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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique ne modifiait pas les effets hypolipémiants 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 gâiäc (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). L'oxyhydroxyde sucro-ferrique ne doit être utilisé chez la femme enceinte que dans le cas où il est clairement nécessaire, et après une évaluation soignée 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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique étant minime (voir rubrique 5.2), l'excrétion de fer de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre l'allaitement ou de poursuivre le traitement avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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, et 0,36 % des cas ont été rapportés comme réactions indésirables graves. La majorité des réactions indésirables observées au cours des essais étaient 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 2. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ).

**Tableau 2 Effets indésirables détectés lors des essais cliniques**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypercalcémie Hypocalcémie
Affections du système nerveux			Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée* Altération de la couleur des fèces	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 et sont apparus en début de traitement et ont entraîné l'interruption du traitement chez 3,1 % des patients.

## Population pédiatrique

En général, le profil de sécurité de Velphoro chez des patients pédiatriques (2 à < 18 ans) et adultes était comparable. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient les affections gastro-intestinales, notamment diarrhée (très fréquent, 16,7 %), vomissements (fréquent, 6,1 %), gastrite (fréquent, 3,0 %) et altération de la couleur des fèces (fréquent, 3,0 %).

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Tous les cas de surdosage de Velphoro (par ex., hypophosphatémie) doivent être traités selon les pratiques cliniques standard.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Tous les autres produits thérapeutiques ; médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ; code ATC : V03AE05

### Mécanisme d'action

Velphoro contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique qui est composé 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 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  $\geq 1,94$  mmol/L) ont été traités par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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 d'oxyhydroxyde sucro-ferrique (1 000 à 3 000 mg de fer/jour) ou à une faible dose

(250 mg de fer/jour) d'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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  $\geq 1,94$  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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, à une dose de départ de 1 000 mg de fer/jour (N = 707), soit par le traitement de référence (carbonate de sevelamer, N = 348). À la fin de la 24<sup>ème</sup> semaine, 93 patients sous hémodialyse dont les taux de phosphore sérique étaient contrôlés par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique ( $< 1,78$  mmol/L) dans la première partie de l'étude ont été randomisés à nouveau et ont continué le traitement avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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 de fer/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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (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 l'oxyhydroxyde sucro-ferrique 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.

### Données post-autorisation

Une étude de sécurité prospective, non interventionnelle et post-autorisation (VERIFIE) a été menée, portant sur l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité à court et à long terme (jusqu'à 36 mois) de Velphoro chez des patients adultes sous hémodialyse (N = 1 198) ou dialyse péritonéale (N = 160), ayant été suivis en pratique clinique de routine pendant 12 à 36 mois (population d'analyse de la sécurité, N = 1 365). Au cours de l'étude, 45 % (N = 618) de ces patients ont été traités, de façon concomitante, par un ou plusieurs chélateurs de phosphate autres que Velphoro.

Dans la population d'analyse de la sécurité, les EI les plus fréquents ont été la diarrhée et les selles décolorées, signalés par 14 % (N = 194) et 9 % (N = 128) des patients, respectivement. L'incidence de la diarrhée était la plus élevée au cours de la première semaine et diminuait avec la durée d'utilisation. La diarrhée était d'intensité légère à modérée chez la plupart des patients et s'est résolue dans la majorité des cas en 2 semaines. Des selles décolorées (noires) sont attendues pour un composé oral à base de fer, et peuvent masquer visuellement des saignements gastro-intestinaux. Pour 4 des 40 saignements gastro-intestinaux concomitants documentés, la décoloration des selles associée au traitement par Velphoro a été signalée comme causant un retard non significatif dans le diagnostic de saignement gastro-intestinal, sans impact sur la santé du patient. Dans les autres cas, aucun retard dans le diagnostic de saignement gastro-intestinal n'a été signalé.

Les résultats de cette étude ont montré que l'efficacité du Velphoro en conditions réelles (y compris l'utilisation concomitante d'autres chélateurs du phosphate chez 45 % des patients), était conforme à celle observée dans l'étude clinique de phase III.

### Population pédiatrique

Une étude clinique ouverte a analysé l'efficacité et la sécurité de Velphoro chez des patients pédiatriques de 2 ans et plus atteints de NPC et d'hyperphosphatémie (NPC de stades 4–5 [définie par un débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>] ou atteints de NPC et sous dialyse). Quarante-cinq patients ont été randomisés dans un bras Velphoro (N = 66) ou un bras de contrôle avec traitement actif par acétate de calcium (N = 19) pendant une période d'ajustement de la dose de 10 semaines (Stade 1), suivie d'une extension de sécurité de 24 semaines (Stade 2). La plupart des patients étaient âgés de ≥ 12 ans (66 %). Quarante-vingt pour cent des patients étaient atteints de NPC et sous dialyse (67 % sous hémodialyse et 13 % sous dialyse péritonéale) et 20 % étaient atteints de NPC sans dialyse.

La différence limitée de réduction du taux moyen de phosphate sérique entre l'inclusion et la fin du Stade 1 dans le groupe Velphoro (N = 65) n'était pas statistiquement significative, avec -0,120 (0,081) mmol/L (IC à 95 % : -0,282, 0,043) sur la base de calculs à modèle mixte, les données réelles montrant une moyenne de 2,08 mmol/L au début de l'étude et de 1,91 mmol/L à la fin du Stade 1 (réduction de 0,17 mmol/L). L'effet a été maintenu pendant le Stade 2, bien que quelques fluctuations de l'effet moyen aient été observées au fil du temps (0,099 (0,198) mmol/L (IC à 95 % : -0,306, 0,504)).

Le pourcentage de patients dont le taux de phosphate sérique se situe dans les plages normales est passé de 37 % au début de l'étude à 61 % à la fin du Stade 1, et était de 58 % à la fin du Stade 2, démontrant l'effet durable de diminution du phosphate exercé par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Parmi les patients dont le taux de phosphate sérique était supérieur aux plages normales pour la tranche d'âge au début de l'étude (N = 40), le taux de phosphate sérique présentait une baisse statistiquement significative entre le début de l'étude et la fin du Stade 1, avec une modification de la moyenne des MC (ET) de -0,87 (0,30) mg/dL (IC à 95 % : -1,47, -0,27 ; p = 0,006).

Le profil de sécurité de Velphoro chez les patients pédiatriques était généralement comparable à celui précédemment observé chez les patients adultes.

## **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 la substance active Velphoro radiomarqué, administré à la quantité de 2 000 mg de fer sur une journée, a été analysé chez 16 patients NPC (8 en pré-dialyse 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 pré-dialysés 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 active 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 active Velphoro-<sup>59</sup>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 embryon-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 muco-sale, 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 suco-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**

Maltodextrine  
Cellulose microcristalline  
Gomme xanthane  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Sachet laminé à double dose unique en polytéraphthalate d'éthylène/aluminium/polyéthylène avec sécurité enfants. Boîte de 90 sachets.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

#### Préparation et manipulation

La poudre orale Velphoro doit être mélangée à une petite quantité d'aliments mous (tels que de la compote de pomme) ou à une petite quantité d'eau ou de boisson non gazeuse (voir rubrique 4.2). Le mélange doit être agité vigoureusement car la poudre ne se dissoudra pas entièrement et restera en suspension avec une couleur brun-rouge. La suspension doit être administrée dans les 30 minutes suivant la préparation. Au besoin, le mélange doit être remis en suspension juste avant l'administration.

#### Sonde d'alimentation entérale

La dose prescrite de poudre orale Velphoro en suspension dans l'eau, comme décrit ci-dessus, peut être administrée via une sonde d'alimentation entérale > 6 FR (calibre French). Le calibre de sonde considéré comme approprié pour l'utilisation prévue et la tranche d'âge est de 8 à 12 FR, c'est-à-dire une sonde petite à moyenne pour l'alimentation des enfants et des adultes.

Respecter les instructions du fabricant de la sonde d'alimentation pour administrer le médicament. Pour assurer un dosage adéquat, après l'administration de la suspension orale, la sonde d'alimentation entérale doit être rincée à l'eau. Les volumes de rinçage nécessaires pour récupérer l'intégralité de la dose – pour une sonde de 50 cm de long – sont situés entre 6 mL (8 FR) et 10 mL (12 FR). Le médicament étant de couleur brunâtre, une obstruction de la sonde ou une accumulation de résidus peut être observée à travers les sondes transparentes.

**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 Cedex  
France

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

EU/1/14/943/005

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

Date de première autorisation : 26 août 2014  
Date du dernier renouvellement : 25 mars 2019

**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>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments. Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – FLACON DE 30 ET 90 COMPRIMÉS À CROQUER**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velphoro 500 mg comprimés à croquer  
fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à croquer contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 500 mg de fer.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose, de l'amidon de pomme de terre et de l'amidon de maïs pré-gélatinisé. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à croquer

30 comprimés à croquer  
90 comprimés à croquer

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Croquer ou écraser les comprimés et les prendre pendant les repas.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Durée de conservation après la première ouverture du flacon : 90 jours  
Date d'ouverture :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU 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 Cedex  
France

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

EU/1/14/943/001 30 comprimés à croquer  
EU/1/14/943/002 90 comprimés à croquer

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE – FLACON DE 30 ET 90 COMPRIMÉS À CROQUER**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velphoro 500 mg comprimés à croquer  
fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à croquer contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 500 mg de fer.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose, de l'amidon de pomme de terre et de l'amidon de maïs prégélatinisé. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à croquer

30 comprimés à croquer  
90 comprimés à croquer

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Croquer ou écraser les comprimés et les prendre pendant les repas.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Durée de conservation après la première ouverture du flacon : 90 jours  
Date d'ouverture :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU 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 Cedex  
France

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

EU/1/14/943/001 30 comprimés à croquer  
EU/1/14/943/002 90 comprimés à croquer

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – 30 COMPRIMÉS À CROQUER (5 PLAQUETTES DE 6 COMPRIMÉS À CROQUER)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velphoro 500 mg comprimés à croquer  
fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à croquer contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 500 mg de fer.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose, de l'amidon de pomme de terre et de l'amidon de maïs pré-gélatinisé. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à croquer

30 × 1 comprimés à croquer

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Croquer ou écraser les comprimés et les prendre pendant les repas.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU 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 Cedex  
France

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

EU/1/14/943/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Velphoro 500 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – 30 COMPRIMÉS À CROQUER (5 PLAQUETTES DE 6 COMPRIMÉS À CROQUER), PARTIE D'UN MULTIPACK (SANS BOÎTE BLEUE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velphoro 500 mg comprimés à croquer  
fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à croquer contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 500 mg de fer.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose, de l'amidon de pomme de terre et de l'amidon de maïs pré-gélatinisé. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à croquer

30 × 1 comprimés à croquer  
Composant d'un multipack. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Croquer ou écraser les comprimés et les prendre pendant les repas.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU 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 Cedex  
France

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

EU/1/14/943/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Velphoro 500 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (MULTIPACK) – 90 (3 BOÎTES DE 30) COMPRIMÉS À CROQUER**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velphoro 500 mg comprimés à croquer  
fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à croquer contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 500 mg de fer.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose, de l'amidon de pomme de terre et de l'amidon de maïs pré-gélatinisé. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à croquer

Multipack : 90 (3 boîtes de 30) comprimés à croquer.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Croquer ou écraser les comprimés et les prendre pendant les repas.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU 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 Cedex  
France

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

EU/1/14/943/004

**13. NUMÉRO DE LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Velphoro 500 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES DE 6 COMPRIMÉS À CROQUER**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velphoro 500 mg comprimés à croquer  
fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – 90 SACHETS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velphoro 125 mg poudre orale en sachet  
fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque sachet contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 125 mg de fer.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose, de l'amidon de pomme de terre et de l'amidon de maïs pré-gélatinisé. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre orale

90 sachets.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Mélanger à une petite quantité d'aliments mous ou à une petite quantité d'eau ou de boisson non gazeuse. Agiter vigoureusement car la poudre ne se dissoudra pas entièrement.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Après reconstitution :

Administrer dans les 30 minutes.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU 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 Cedex  
France

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

EU/1/14/943/005

**13. NUMÉRO DE LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Velphoro 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE – SACHET**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Velphoro 125 mg poudre orale en sachet  
fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique  
Voie orale.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Mélanger à une petite quantité d'aliments mous ou à une petite quantité d'eau ou de boisson non gazeuse. Agiter vigoureusement car la poudre ne se dissoudra pas entièrement.

Lire la notice avant utilisation.

Après reconstitution :

Administrer dans les 30 minutes.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT, <CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.



**B. NOTICE**

## **Notice : information du patient**

### **Velphoro 500 mg comprimés à croquer** fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Velphoro et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Velphoro
3. Comment prendre Velphoro
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Velphoro
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Velphoro et dans quel cas est-il utilisé ?**

Velphoro est un médicament qui contient la substance active oxyhydroxyde sucro-ferrique, qui est produite à partir de fer, de sucre (saccharose) et d'amidons.

Ce médicament est utilisé pour contrôler les taux de phosphate sanguin élevés (hyperphosphatémie) chez :

- des patients adultes traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale (procédures pour éliminer les substances toxiques du sang) en raison d'une maladie rénale chronique ;
- des enfants à partir de 2 ans et des adolescents atteints de maladie rénale chronique de stades 4 et 5 (baisse sévère de la capacité des reins à fonctionner correctement) ou sous dialyse.

Une trop grande quantité de phosphore dans le sang peut entraîner un dépôt de calcium dans les tissus (calcification). Ceci peut entraîner un raidissement des vaisseaux sanguins et rendre plus difficile le pompage du sang dans le corps. Des dépôts de calcium peuvent également se former dans les tissus mous et les os et provoquer ainsi l'apparition de symptômes et de troubles tels que des yeux rouges, des démangeaisons de la peau et des douleurs osseuses.

Ce médicament agit en se liant au phosphore provenant de l'alimentation dans votre tube digestif (estomac et intestins). Ceci diminue la quantité de phosphore qui peut être absorbée dans la circulation sanguine et donc son taux dans votre sang.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Velphoro ?**

##### **Ne prenez jamais Velphoro :**

- si vous êtes allergique à l'oxyhydroxyde sucro-ferrique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés à la rubrique 6 ;

- si vous avez des antécédents d'accumulation anormale de fer dans les organes (hémochromatose) ;
- si vous souffrez de tout autre trouble associé à une quantité de fer trop importante.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Velphoro :

- si vous avez eu une péritonite : une inflammation du péritoine (la fine pellicule qui tapisse la paroi intérieure de l'abdomen) au cours des 3 derniers mois ;
- si vous avez des problèmes significatifs à l'estomac et/ou au foie ;
- si vous avez subi une chirurgie majeure de l'estomac et/ou des intestins.

Si vous n'êtes pas sûr que les cas ci-dessus vous concernent, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Velphoro.

Ce médicament peut causer des selles noires. Un éventuel saignement de votre tube digestif (estomac et intestin) pourrait être occulté par ces selles noires. **Si vous avez des selles noires et présentez également des symptômes de type fatigue croissante et essoufflement, contactez immédiatement votre médecin** (voir rubrique 4).

### **Enfants et adolescents**

La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les enfants de moins de 2 ans.

### **Autres médicaments et Velphoro**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez tout autre médicament connu pour être affecté par le fer (par exemple, les médicaments contenant la substance active alendronate (utilisée pour traiter certains troubles osseux) ou doxycycline (un antibiotique)) ou étant potentiellement affecté par le fer (par exemple, les médicaments contenant la substance active lévothyroxine (utilisée pour traiter les troubles de la fonction thyroïdienne)), assurez-vous de prendre ce médicament au moins une heure avant ou au moins deux heures après avoir pris Velphoro. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

### **Grossesse et allaitement**

Il n'existe aucune information sur les effets de ce médicament s'il est pris pendant la grossesse ou l'allaitement. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

C'est sur le conseil de votre médecin que Velphoro peut être utilisé pendant la grossesse, sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice-risque de son utilisation pendant la grossesse.

Si vous allaitez, votre médecin discutera avec vous pour décider soit de continuer l'allaitement soit de continuer le traitement par Velphoro, en prenant en compte le bénéfice du traitement par Velphoro pour vous-même et le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant.

Il est peu probable que ce médicament passe dans le lait maternel.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament n'a aucun effet significatif sur votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

## **Velphoro contient du saccharose et des amidons (hydrates de carbone)**

Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament peut être nocif pour les dents.

Ce médicament contient des amidons. Si vous êtes diabétique, vous devez tenir compte du fait qu'un comprimé de ce médicament est équivalent à environ 1,4 g de glucides (équivalent à 0,116 unité de pain).

## **3. Comment prendre Velphoro ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose de départ habituellement recommandée :

- chez les enfants de 6 à < 9 ans est de 750 mg de fer par jour\*,
- chez les enfants et adolescents de 9 à 12 ans est de 1 000 mg de fer (2 comprimés) par jour,
- chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans est de 1 500 mg de fer (3 comprimés) par jour.

Votre médecin pourra ajuster la dose au cours de votre traitement en fonction du taux de phosphate dans votre sang.

La dose maximale recommandée :

- chez les enfants de 6 à < 9 ans est de 2 500 mg de fer (5 comprimés) par jour,
- chez les enfants et adolescents de 9 à 18 ans et les adultes est de 3 000 mg de fer (6 comprimés) par jour.

\* Velphoro est également disponible sous la forme de poudre orale en sachet (correspondant à 125 mg de fer) pour les enfants de 2 à < 12 ans.

## **Mode d'administration**

- Prenez ce médicament uniquement par voie orale.
- Prenez le comprimé pendant un repas et croquez-le (si nécessaire, vous pouvez écraser le comprimé pour qu'il soit plus facile à croquer). Ne l'avalez PAS en entier.
- Répartissez la quantité de comprimés à prendre par jour sur l'ensemble des repas de la journée.
- Pendant que vous prenez Velphoro, vous devez respecter le régime alimentaire qui vous a été recommandé et les traitements prescrits par votre médecin, comme les compléments en calcium, en vitamine D<sub>3</sub> ou en calcimimétiques (utilisés pour traiter les problèmes de glandes parathyroïdes).

Uniquement pour les boîtes de plaquettes :

- Détachez le blister au niveau des perforations.
- Tirez sur la pellicule métallique dans l'angle.
- Poussez le comprimé à travers la feuille d'aluminium.

### **Si vous avez pris plus de Velphoro que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés, n'en prenez pas plus et consultez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Velphoro**

Si vous avez oublié une dose, prenez juste la dose suivante à l'heure habituelle, au cours d'un repas. Ne prenez pas dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Velphoro**

Consultez votre médecin ou pharmacien avant d'arrêter de prendre ce médicament car les concentrations en phosphore dans votre sang sont susceptibles d'augmenter (voir rubrique 1).

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les selles peuvent très fréquemment devenir noires chez les patients qui prennent Velphoro. Si vous présentez également des symptômes de fatigue croissante et d'essoufflement, contactez immédiatement votre médecin (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Les effets indésirables suivants ont également été signalés chez des patients prenant ce médicament :

**Très fréquent** (peut concerner plus d'une personne sur 10) : diarrhée (apparaissant généralement en début de traitement et s'améliorant avec le temps).

**Fréquent** (peut concerner jusqu'à 1 personne sur 10) : envie de vomir (nausées), constipation, vomissements, indigestion, douleur à l'estomac et aux intestins, gaz, colorations dentaires, modification du goût.

**Peu fréquent** (peut concerner jusqu'à 1 personne sur 100) : ballonnements (distension abdominale), inflammation de l'estomac, gêne au niveau du ventre, difficulté à avaler, acide remontant de l'estomac (reflux gastro-œsophagien), coloration de la langue, taux de calcium augmenté ou diminué dans le sang (observé lors des tests sanguins), fatigue, démangeaisons, éruption cutanée, mal de tête, essoufflement.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Velphoro ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage, le flacon ou le blister après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Après la première ouverture de la bouteille, les comprimés à croquer peuvent être utilisés pendant 90 jours.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Velphoro**

- La substance active est l'oxyhydroxyde sucro-ferrique qui est composé d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire, de saccharose et d'amidons. Chaque comprimé à croquer contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 500 mg de fer. Chaque comprimé contient également 750 mg de saccharose et 700 mg d'amidons. Voir plus d'informations rubrique 2 sur le saccharose et les amidons.
- Les autres composants sont les suivants : arôme fruits des bois, néohespéridine-dihydrochalcone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

### **Comment se présente Velphoro et contenu de l'emballage extérieur**

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

Les comprimés sont emballés dans des flacons en polyéthylène haute densité avec un bouchon de sécurité enfants en polypropylène et un opercule scellé par induction, ou dans des blisters en aluminium avec sécurité enfants.

Velphoro est disponible en boîtes contenant 30 ou 90 comprimés à croquer. Les multipacks sont disponibles pour les boîtes de plaquettes contenant 90 comprimés à croquer (contenant 3 boîtes individuelles de 30 × 1 comprimés à croquer chacune).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **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 Cedex  
France

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

## **Notice : information du patient**

### **Velphoro 125 mg poudre orale en sachet** fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Velphoro et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Velphoro
3. Comment prendre Velphoro
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Velphoro
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Velphoro et dans quel cas est-il utilisé ?**

Velphoro est un médicament qui contient la substance active oxyhydroxyde sucro-ferrique, qui est produite à partir de fer, de sucre (saccharose) et d'amidons.

Ce médicament est utilisé pour contrôler les taux de phosphate sanguin élevés (hyperphosphatémie) chez :

- des patients adultes traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale (procédures pour éliminer les substances toxiques du sang) en raison d'une maladie rénale chronique ;
- des enfants à partir de 2 ans et des adolescents atteints de maladie rénale chronique de stades 4 et 5 (baisse sévère de la capacité des reins à fonctionner correctement) ou sous dialyse.

Une trop grande quantité de phosphore dans le sang peut entraîner un dépôt de calcium dans les tissus (calcification). Ceci peut entraîner un raidissement des vaisseaux sanguins et rendre plus difficile le pompage du sang dans le corps. Des dépôts de calcium peuvent également se former dans les tissus mous et les os et provoquer ainsi l'apparition de symptômes et de troubles tels que des yeux rouges, des démangeaisons de la peau et des douleurs osseuses.

Ce médicament agit en se liant au phosphore provenant de l'alimentation dans votre tube digestif (estomac et intestins). Ceci diminue la quantité de phosphore qui peut être absorbée dans la circulation sanguine et donc son taux dans votre sang.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Velphoro ?**

##### **Ne prenez jamais Velphoro :**

- si vous êtes allergique à l'oxyhydroxyde sucro-ferrique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés à la rubrique 6 ;



- si vous avez des antécédents d'accumulation anormale de fer dans les organes (hémochromatose) ;
- si vous souffrez de tout autre trouble associé à une quantité de fer trop importante.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Velphoro :

- si vous avez eu une péritonite : une inflammation du péritoine (la fine pellicule qui tapisse la paroi intérieure de l'abdomen) au cours des 3 derniers mois
- si vous avez des problèmes significatifs à l'estomac et/ou au foie
- si vous avez subi une chirurgie majeure de l'estomac et/ou des intestins.

Si vous n'êtes pas sûr que les cas ci-dessus vous concernent, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Velphoro.

Ce médicament peut causer des selles noires. Un éventuel saignement de votre tube digestif (estomac et intestin) pourrait être occulté par ces selles noires. **Si vous avez des selles noires et présentez également des symptômes de type fatigue croissante et essoufflement, contactez immédiatement votre médecin** (voir rubrique 4).

### **Enfants et adolescents**

La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les enfants de moins de 2 ans.

### **Autres médicaments et Velphoro**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez tout autre médicament connu pour être affecté par le fer (par exemple, les médicaments contenant la substance active alendronate (utilisée pour traiter certains troubles osseux) ou doxycycline (un antibiotique)) ou étant potentiellement affecté par le fer (par exemple, les médicaments contenant la substance active lévothyroxine (utilisée pour traiter les troubles de la fonction thyroïdienne)), assurez-vous de prendre ce médicament au moins une heure avant ou au moins deux heures après avoir pris Velphoro. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

### **Grossesse et allaitement**

Il n'existe aucune information sur les effets de ce médicament s'il est pris pendant la grossesse ou l'allaitement. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

C'est sur le conseil de votre médecin que Velphoro peut être utilisé pendant la grossesse, sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice-risque de son utilisation pendant la grossesse.

Si vous allaitez, votre médecin discutera avec vous pour décider soit de continuer l'allaitement soit de continuer le traitement par Velphoro, en prenant en compte le bénéfice du traitement par Velphoro pour vous-même et le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant.

Il est peu probable que ce médicament passe dans le lait maternel.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a aucun effet significatif sur votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

## Velphoro contient du saccharose et des amidons (hydrates de carbone)

Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament peut être nocif pour les dents.

Ce médicament contient des amidons. Si vous êtes diabétique, vous devez tenir compte du fait qu'un sachet de poudre Velphoro est équivalent à environ 0,7 g de glucides (équivalent à 0,056 unité de pain).

### 3. Comment prendre Velphoro ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Pour les enfants de 2 ans et plus, le médecin déterminera la dose adéquate en fonction de l'âge de l'enfant. La dose de départ de la poudre orale Velphoro doit être prise trois fois par jour avec des aliments comme illustré ci-dessous :

Âge de l'enfant	Dose quotidienne de départ recommandée
2 ans à moins de 6 ans	500 mg de fer (4 sachets)
6 ans à moins de 9 ans	750 mg de fer (6 sachets)
9 ans à moins de 12 ans	1 000 mg de fer (2 comprimés ou 8 sachets)

Votre médecin pourra ajuster la dose au cours de votre traitement en fonction du taux de phosphate dans votre sang.

Velphoro est également disponible sous la forme de comprimés à croquer à utiliser chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans et les adultes.

La dose maximale recommandée :

- chez les enfants de 2 à < 6 ans est de 1 250 mg de fer (10 sachets) par jour,
- chez les enfants de 6 à < 9 ans est de 2 500 mg de fer (5 comprimés) par jour,
- chez les enfants et adolescents de 9 à 18 ans est de 3 000 mg de fer (6 comprimés) par jour.

### Mode d'administration

- Prenez uniquement ce médicament au moment du repas.
- Mélangez la poudre orale Velphoro avec :
  - une petite quantité d'aliments mous, tels que de la compote de pomme, ou
  - une petite quantité d'eau ou de boisson non gazeuse.
- La poudre ne se dissoudra pas entièrement et restera en suspension avec une couleur brun-rouge.
- Buvez la poudre en suspension dans les 30 minutes suivant la préparation.
- Si nécessaire, remélangez la poudre juste avant de boire.

- Ne chauffez pas la poudre orale Velphoro (p. ex. dans un four à micro-ondes) et ne la mélangez pas à des liquides ou aliments réchauffés.
- Pendant que vous prenez Velphoro, vous devez respecter le régime alimentaire qui vous a été recommandé et les traitements prescrits par votre médecin, comme les compléments en calcium, en vitamine D<sub>3</sub> ou en calcimimétiques (utilisés pour traiter les problèmes de glandes parathyroïdes).

### **Si vous avez pris plus de Velphoro que vous n’auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de sachets de poudre orale, n’en prenez pas plus et consultez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Velphoro**

Si vous avez oublié une dose, prenez juste la dose suivante à l’heure habituelle, au cours d’un repas. Ne prenez pas dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Velphoro**

Consultez votre médecin ou pharmacien avant d’arrêter de prendre ce médicament car les concentrations en phosphore dans votre sang sont susceptibles d’augmenter (voir rubrique 1).

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les selles peuvent très fréquemment devenir noires chez les patients qui prennent Velphoro. Si vous présentez également des symptômes de fatigue croissante et d’essoufflement, contactez immédiatement votre médecin (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Les effets indésirables suivants ont également été signalés chez des patients prenant ce médicament :

**Très fréquent** (peut concerner plus d’une personne sur 10) : diarrhée (apparaissant généralement en début de traitement et s’améliorant avec le temps).

**Fréquent** (peut concerner jusqu’à 1 personne sur 10) : envie de vomir (nausées), constipation, vomissements, indigestion, douleur à l’estomac et aux intestins, gaz, colorations dentaires, modification du goût.

**Peu fréquent** (peut concerner jusqu’à 1 personne sur 100) : ballonnements (distension abdominale), inflammation de l’estomac, gêne au niveau du ventre, difficulté à avaler, acide remontant de l’estomac (reflux gastro-œsophagien), coloration de la langue, taux de calcium augmenté ou diminué dans le sang (observé lors des tests sanguins), fatigue, démangeaisons, éruption cutanée, mal de tête, essoufflement.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Velphoro ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou le sachet après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Prenez la suspension reconstituée dans les 30 minutes suivant la reconstitution.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Velphoro**

- La substance active est l'oxyhydroxyde sucro-ferrique qui est composé d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire, de saccharose et d'amidons. Chaque sachet contient de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique correspondant à 125 mg de fer. Chaque sachet contient également 187 mg de saccharose et 175 mg d'amidons. Voir plus d'informations rubrique 2 sur le saccharose et les amidons.
- Les autres composants sont les suivants : maltodextrine, cellulose microcristalline, gomme xanthane, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

### **Comment se présente Velphoro et contenu de l'emballage extérieur**

La poudre orale Velphoro est de couleur brun-rouge, conditionnée dans des sachets à double dose unique avec sécurité enfants.

La poudre orale Velphoro est disponible en boîtes contenant 90 sachets.

### **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 Cedex  
France

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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