

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Velphoro 500 mg μασώμενα δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει σουκροφερικό οξύ-υδροξείδιο που αντιστοιχεί σε 500 mg σιδήρου. Το σουκροφερικό οξύ-υδροξείδιο που περιέχεται σε ένα δισκίο αποτελείται από πολυπυρηνικό οξύ-υδροξείδιο τρισθενούς σιδήρου (που περιέχει 500 mg σιδήρου), 750 mg σακχαρόζης και 700 mg αμύλων (άμυλο πατάτας και προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μασώμενο δισκίο.

Καφετί, κυκλικά δισκία με ανάγλυφη ένδειξη PA500 στη μία πλευρά. Τα δισκία έχουν διάμετρο 20 mm και πάχος 6,5 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Velphoro ενδείκνυται για έλεγχο των επιπέδων του φωσφόρου ορού σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (ΑΚ) ή περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ).

Το Velphoro ενδείκνυται για έλεγχο των επιπέδων του φωσφόρου ορού σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με XNN 4ου – 5ου σταδίου (βάσει ρυθμού σπειραματικής διήθησης <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή με XNN υπό κάθαρση.

Το Velphoro θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα πλαίσια πολλαπλής θεραπευτικής προσέγγισης, η οποία θα μπορούσε να περιλαμβάνει συμπλήρωμα ασβεστίου, 1,25-διυδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub> ή κάποιο από τα ανάλογά της ή ασβεστιομιμητικά για τον έλεγχο ανάπτυξης οστικής νεφρικής νόσου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

#### Δόση έναρξης για ενήλικες και εφήβους (≥12 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1.500 mg σιδήρου (3 δισκία) ανά ημέρα, διαμοιρασμένη στα γεύματα της ημέρας.

#### Τιτλοποίηση της δόσης και συντήρηση για ενήλικες και εφήβους (≥12 ετών)

Τα επίπεδα του φωσφόρου ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται και η τιτλοποίηση της δόσης του σουκροφερικού οξύ-υδροξείδιου θα πρέπει να αυξάνεται ή να ελαττώνεται με προσαυξήσεις των 500 mg σιδήρου (1 δισκίο) ανά ημέρα κάθε 2 – 4 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί ένα αποδεκτό επίπεδο φωσφόρου ορού, επακολουθούμενο από τακτική παρακολούθηση.

Στην κλινική πρακτική, η θεραπεία βασίζεται στην ανάγκη ελέγχου των επιπέδων του φωσφόρου ορού, παρόλο που οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με Velphoro συνήθως επιτυγχάνουν τα βέλτιστα επίπεδα φωσφόρου ορού με δόσεις των 1.500 – 2.000 mg σιδήρου ανά ημέρα (3 έως 4 δισκία).

Σε περίπτωση παράλειψης μίας ή περισσότερων δόσεων, θα πρέπει να συνεχιστεί η λήψη της κανονικής δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος με το επόμενο γεύμα.

Μέγιστη ανεκτή ημερήσια δόση για ενήλικες και εφήβους (≥12 ετών)

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 3.000 mg σιδήρου (6 δισκία).

Δόση έναρξης, τιτλοποίηση της δόσης και συντήρηση για παιδιατρικούς ασθενείς (2 έως <12 ετών)

Το Velphoro διατίθεται επίσης ως πόσιμη κόνις σε φακελίσκο 125 mg για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών. Η επιλογή φαρμακοτεχνικής μορφής εξαρτάται από την ηλικία, την προτίμηση, τα χαρακτηριστικά και τη συμμόρφωση του ασθενούς. Όταν γίνεται μετάβαση από τη μια μορφή στην άλλη, πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια συνιστώμενη δόση. Οι συνιστώμενες δόσεις έναρξης και οι τιτλοποιήσεις δόσης του Velphoro για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1 Συνιστώμενες δόσεις έναρξης και τιτλοποιήσεις δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών**

Ηλικία ασθενούς (έτη)	Ημερήσια δόση έναρξης	Αυξήσεις ή μειώσεις δόσης	Μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση
≥2 έως <6	500 mg	125 ή 250 mg	1,250 mg
≥6 έως <9	750 mg	125, 250 ή 375 mg	2,500 mg
≥9 έως <12	1.000 mg	250 ή 500 mg	3,000 mg

Για ασθενείς ηλικίας 2 έως <6 ετών, πρέπει να χορηγείται η πόσιμη κόνις, καθώς η μορφή των μασώμενων δισκίων δεν είναι κατάλληλη για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Για ασθενείς ηλικίας 6 έως <12 ετών, μπορούν να συνταγογραφηθούν μασώμενα δισκία Velphoro αντί για ή σε συνδυασμό με την πόσιμη κόνι Velphoro, εάν η ημερήσια δόση είναι 1.000 mg σιδήρου (2 μασώμενα δισκία) ή μεγαλύτερη.

Τα επίπεδα του φωσφόρου ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται και η τιτλοποίηση δόσης του σουκροφερικού οξυ-υδροξειδίου θα πρέπει να αυξάνεται ή να ελαττώνεται με ημερήσιες προσαυξήσεις κάθε 2 – 4 εβδομάδες, μέχρι να επιτευχθεί ένα αποδεκτό επίπεδο φωσφόρου ορού, επακολουθούμενο από τακτική παρακολούθηση.

Παιδιατρικός πληθυσμός <2 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Velphoro σε παιδιά κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική ανεπάρκεια

Το Velphoro ενδείκνυται για έλεγχο των επιπέδων του φωσφόρου ορού σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (ΑΚ) ή περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για ασθενείς που βρίσκονται σε πιο πρώιμα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας.

Ηπατική ανεπάρκεια

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια εξαιρέθηκαν από τη συμμετοχή στις κλινικές μελέτες κατά τις οποίες χορηγήθηκε σουκροφερικό οξυ-υδροξειδίο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ηπατικής ανεπάρκειας ή σημαντικής διαταραχής των ηπατικών ενζύμων κατά τις κλινικές μελέτες κατά τις οποίες χορηγήθηκε σουκροφερικό οξυ-υδροξειδίο. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4.4.

### Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Το Velphoro έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 248 ηλικιωμένους (≥65 ετών) σύμφωνα με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα. Από τον συνολικό αριθμό ασθενών στις κλινικές μελέτες του σουκροφαιρικού οξυ-υδροξειδίου, το 29,7% ήταν 65 ετών και άνω, ενώ το 8,7% ήταν 75 ετών και άνω. Στις μελέτες αυτές δεν εφαρμόστηκαν ειδικές κατευθυντήριες γραμμές δόσης και χορήγησης στους ηλικιωμένους και τα δοσολογικά σχήματα δεν συσχετίστηκαν με κάποιο σημαντικό ζήτημα.

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Velphoro είναι ένα μασώμενο δισκίο το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Για τη μεγιστοποίηση της απορρόφησης του διατροφικού φωσφόρου, η συνολική ημερήσια δόση θα πρέπει να διαμοιράζεται στα γεύματα της ημέρας. Δεν απαιτείται η κατανάλωση περισσότερων υγρών από το συνηθισμένο από τους ασθενείς και η κατανάλωση θα πρέπει να συμμορφώνεται με τη δίαιτα που τους έχει ορίσει ο γιατρός τους. Τα δισκία θα πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται. Τα δισκία δεν πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Αιμοχρωμάτωση και οποιαδήποτε άλλη διαταραχή συσσώρευσης σιδήρου.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Περιτονίτιδα, γαστρικές και ηπατικές διαταραχές και γαστρεντερική χειρουργική επέμβαση

Οι ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό περιτονίτιδας (κατά τους 3 τελευταίους μήνες), σημαντικές γαστρικές ή ηπατικές διαταραχές και οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μείζονα γαστρεντερική χειρουργική επέμβαση δεν έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές μελέτες με Velphoro. Η θεραπεία με Velphoro θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

#### Υπέρχρωση κοπράνων

Το σουκροφαιρικό οξυ-υδροξείδιο μπορεί να προκαλέσει υπέρχρωση των κοπράνων (μαύρα κόπρανα). Η υπέρχρωση των κοπράνων (μαύρο χρώμα) μπορεί οπτικά να αποκρύψει γαστρεντερική αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Πληροφορίες σχετικά με τη σακχαρόζη και τα άμυλα (υδατάνθρακες)

Το Velphoro περιέχει σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Μπορεί να είναι επιβλαβές για τα δόντια.

Το Velphoro περιέχει άμυλο πατάτας και προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου. Οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να λάβουν υπόψη ότι ένα δισκίο Velphoro ισοδυναμεί με 1,4 g υδατανθράκων περίπου (ισοδύναμο με 0,116 μονάδες ψωμιού).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Velphoro σχεδόν δεν απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό. Παρόλο που η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα φαίνεται να είναι χαμηλή, η ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος απαιτεί την παρακολούθηση των κλινικών αποτελεσμάτων ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατά την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης είτε

του Velphoro είτε του ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Εναλλακτικά, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάζει το ενδεχόμενο μέτρησης των επιπέδων στο αίμα. Κατά τη χορήγηση οποιουδήποτε φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρά με τον σίδηρο (όπως η αλενδρονάτη και η δοξυκυκλίνη) ή είναι δυνατό να αλληλεπιδρά με το σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο βάσει μόνο μελετών *in vitro* όπως η λεβοθυροξίνη, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά τη λήψη του Velphoro.

Οι μελέτες *in vitro* με τις παρακάτω δραστικές ουσίες δεν έδειξαν κάποια σχετική αλληλεπίδραση: ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κεφαλεξίνη, κιννακαλκέτη, σιπροφλοξασίνη, κλοπιδογρέλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη, μεφορμίνη, μετοπρολόλη, νιφεδιπίνη, πιογλιταζόνη και κινιδίνη.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε υγιείς εθελοντές. Οι μελέτες έχουν διεξαχθεί σε υγιείς άνδρες και γυναίκες ασθενείς με λοσαρτάνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, βαρφαρίνη και ομεπραζόλη. Η συγχορήγηση του Velphoro δεν επηρέασε τη βιοδιαθεσιμότητα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων όπως μετρήθηκε από την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC).

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο δεν επηρεάζει τις επιδράσεις των αναστολέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης (π.χ. ατορβαστατίνη και σιμβαστατίνη) όσον αφορά τη μείωση των λιπιδίων. Επιπλέον, *post-hoc* αναλύσεις από κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι το Velphoro δεν έχει επίπτωση στην επίδραση της μείωσης της άθικτης παραθορμόνης (iPTH) των από του στόματος αναλόγων Βιταμίνης D. Τα επίπεδα της βιταμίνης D και της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D παρέμειναν αμετάβλητα.

Το Velphoro δεν επηρεάζει τις εξετάσεις ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα με δοκιμασία γουαϊάκης (Haemocult) ή ανοσολογική δοκιμασία (iColo Rectal και Hexagon Obti).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από την έκθεση του σουκροφερικού οξυ-υδροξειδίου σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα δεν κατέδειξαν κάποιον κίνδυνο όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό και την ανάπτυξη μετά τη γέννα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε έγκυες γυναίκες εάν είναι πραγματικά αναγκαίο μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

##### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από τη χρήση του Velphoro σε θηλάζουσες γυναίκες. Εφόσον η απορρόφηση του σιδήρου από αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ελάχιστη (βλ. παράγραφο 5.2), είναι απίθανη η απέκκριση σιδήρου από το σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο στο μητρικό γάλα. Η απόφαση για τη συνέχιση του θηλασμού ή της θεραπείας με σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο θα πρέπει να ληφθεί σύμφωνα με τα οφέλη του θηλασμού για το παιδί και τα οφέλη της θεραπείας με Velphoro για τη μητέρα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την επίδραση του Velphoro στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά τις παραμέτρους διαδικασίας του ζευγαρώματος, γονιμότητας και παραμέτρους του νεογνού κατόπιν χορήγησης σουκροφερικού οξυ-υδροξειδίου (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Velphoro δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το τρέχον προφίλ ασφάλειας του Velphoro βασίζεται σε χορήγηση θεραπείας με σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο διάρκειας έως 55 εβδομάδων σε συνολικά 778 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση και σε 57 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιτοναϊκή κάθαρση.

Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, περίπου το 43% των ασθενών εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη θεραπεία με το Velphoro και το 0,36% των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν ως σοβαρές. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από τις μελέτες ήταν γαστρεντερικές διαταραχές, εκ των οποίων οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια και η υπέρχρωση κοπράνων (πολύ συχνές). Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των γαστρεντερικών διαταραχών εμφανίστηκε νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και υποχώρησε με την πάροδο του χρόνου και τη συνέχιση της λήψης του φαρμάκου.

Δεν παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες τάσεις στο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Velphoro.

##### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τη χρήση του Velphoro σε δόσεις από 250 mg σιδήρου/ημέρα έως 3.000 mg σιδήρου/ημέρα σε αυτούς τους ασθενείς (n=835) παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Η συχνότητα αναφοράς εντάσσεται στις κατηγορίες πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ).

**Πίνακας 2** Ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν σε κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Υπερασβεσταιμία Υπασβεσταιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια* Υπέρχρωση κοπράνων	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Έμετος Δυσπεψία Κοιλιακό άλγος Μετεωρισμός Δυσχρωματισμός οδόντος	Διάταση της κοιλίας Γαστρίτιδα Κοιλιακή δυσφορία Δυσφαγία Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ) Δυσχρωματισμός της γλώσσας

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>	<b>Όχι συχνές</b>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνησμός Εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αφύσικη γεύση προϊόντος	Κόπωση

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### \*Διάρροια

Η διάρροια προέκυψε στο 11,6% των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες. Κατά τις μακροχρόνιες μελέτες διάρκειας 55 εβδομάδων, η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών διάρροιας ήταν παροδικές, προέκυψαν κατά τα πρώιμα στάδια της έναρξης της θεραπείας και κατέληξαν σε διακοπή της θεραπείας στο 3,1% των ασθενών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του Velphoro σε παιδιατρικούς (2 έως <18 ετών) και ενήλικους ασθενείς ήταν γενικά συγκρίσιμο. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαταραχές του γαστρεντερικού, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας (πολύ συχνά, 16,7%), του εμέτου (συχνά, 6,1%), της γαστρίτιδας (συχνά, 3,0%) και της υπέρχρωσης των κοπράνων (συχνά, 3,0%).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

##### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040337  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>  
<http://www.kitrinikarta.gr>

##### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22608607  
Φαξ: + 357 22608669  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Τυχόν περιπτώσεις υπερδοσολογίας του Velphoro (π.χ. υποφωσφαταιμία) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά τις τυπικές κλινικές πρακτικές.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Όλα τα άλλα θεραπευτικά προϊόντα: φάρμακα για τη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας και της υπερφωσφαταιμίας, κωδικός ATC: V03AE05

## Μηχανισμός δράσης

Το Velphoro περιέχει σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο το οποίο αποτελείται από πολυπυρηνικό οξυ-υδροξείδιο τρισθενούς σιδήρου (pn-FeOOH), σακχαρόζη και άμυλα. Η δέσμευση φωσφόρου πραγματοποιείται με την ανταλλαγή συμπλόκων μεταξύ υδροξυλ-ομάδων και/ή νερού και των ιόντων φωσφόρου στις φυσιολογικές τιμές pH της γαστρεντερικής οδού.

Τα επίπεδα φωσφόρου ορού μειώνονται ως αποτέλεσμα της μειωμένης απορρόφησης διατροφικού φωσφόρου.

## Κλινική αποτελεσματικότητα

Έχει διεξαχθεί μια κλινική μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με ΧΝΝ σε κάθαρση για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Velphoro στον εν λόγω πληθυσμό. Αυτή η μελέτη ήταν μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο (ανθρακική σεβελαμέρη), παράλληλων ομάδων μελέτη διάρκειας έως 55 εβδομάδων. Στους ενήλικες ασθενείς με υπερφωσφαταιμία (επίπεδα φωσφόρου ορού  $\geq 1,94$  mmol/l) χορηγήθηκε σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο με δόση έναρξης 1.000 mg σιδήρου/ημέρα ακολουθούμενη από μια περίοδο τιτλοποίησης δόσης διάρκειας 8 εβδομάδων. Καθορίστηκε μη κατωτερότητα έναντι της ανθρακικής σεβελαμέρης κατά τη 12η εβδομάδα. Οι ασθενείς εξακολούθησαν να λαμβάνουν το φάρμακο της μελέτης από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 55. Από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 24, επιτράπηκαν τιτλοποιήσεις δόσης για λόγους ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας. Η θεραπεία υποπληθυσμών ασθενών από την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 27 με δοσολογία συντήρησης σουκροφερικού οξυ-υδροξείδιου (1.000 έως 3.000 mg σιδήρου/ημέρα) ή χαμηλή δόση σουκροφερικού οξυ-υδροξείδιου (250 mg σιδήρου/ημέρα) κατέδειξε ανωτερότητα της δοσολογίας συντήρησης.

Στη Μελέτη-05A, 1.055 ασθενείς σε αιμοκάθαρση (N=968) ή σε περιτοναϊκή κάθαρση (N=87) με φώσφορο ορού  $\geq 1,94$  mmol/L μετά από περίοδο έκπλυσης 2 – 4 εβδομάδων με δεσμευτή φωσφορικών, τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία είτε με σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο, σε αρχική δόση 1.000 mg σιδήρου/ημέρα (N=707), είτε με ενεργό φάρμακο ελέγχου (ανθρακική σεβελαμέρη, N=348) για 24 εβδομάδες. Στο τέλος της εβδομάδας 24, 93 ασθενείς σε αιμοκάθαρση των οποίων τα επίπεδα φωσφόρου ορού ήταν ελεγχόμενα ( $< 1,78$  mmol/L) με χορήγηση σουκροφερικού οξυ-υδροξείδιου στο πρώτο μέρος της μελέτης, επανα-τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν τη θεραπεία είτε με τη δόση συντήρησης 24 εβδομάδων σουκροφερικού οξυ-υδροξείδιου (N=44 ή μη αποτελεσματικό έλεγχο χαμηλής δόσης 250 mg σιδήρου/ημέρα, N=49) για επιπλέον 3 εβδομάδες.

Μετά την ολοκλήρωση της Μελέτης-05A, 658 ασθενείς (597 σε αιμοκάθαρση και 61 σε περιτοναϊκή κάθαρση) υποβλήθηκαν σε θεραπεία στη μελέτη επέκτασης 28 εβδομάδων (Μελέτη-05B) είτε με σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο (N=391) είτε με ανθρακική σεβελαμέρη (N=267) σύμφωνα με την αρχική τους τυχαιοποίηση.

Τα μέσα επίπεδα φωσφόρου ορού ήταν 2,5 mmol/l κατά την έναρξη και 1,8 mmol/l κατά την εβδομάδα 12 για το σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο (μείωση κατά 0,7 mmol/l). Τα αντίστοιχα επίπεδα για την ανθρακική σεβελαμέρη κατά την έναρξη ήταν 2,4 mmol/l και 1,7 mmol/l την εβδομάδα 12 (μείωση κατά 0,7 mmol/l) αντίστοιχα.

Η μείωση του φωσφόρου ορού συντηρήθηκε για περίοδο 55 εβδομάδων. Τα επίπεδα φωσφόρου ορού και τα επίπεδα προϊόντων ασβεστίου-φωσφόρου μειώθηκαν ως αποτέλεσμα της μειωμένης απορρόφησης διατροφικού φωσφόρου.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης, οριζόμενα ως το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε επίπεδα φωσφόρου ορού εντός του συνιστώμενου εύρους σύμφωνα με την Πρωτοβουλία Ποιότητας Εκβάσεων Νεφρικής Νόσου (KDIGO – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ήταν 45,3% και 59,1% κατά την εβδομάδα 12 και 51,9% και 55,2% κατά την εβδομάδα 52, για το σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο και την ανθρακική σεβελαμέρη, αντίστοιχα.

Η μέση ημερήσια δόση του Velphoro κατά τη διάρκεια των 55 εβδομάδων θεραπείας ήταν 1,650 mg σιδήρου και η μέση ημερήσια δόση ανθρακικής σεβελαμέρης ήταν 6,960 mg.

### Μετεγκριτικά δεδομένα

Έχει διεξαχθεί μια προοπτική, μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (VERIFIE) για την αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης (έως 36 μήνες) ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Velphoro σε ενήλικες ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (N=1.198) ή περιτοναϊκή κάθαρση (N=160), οι οποίοι παρακολούθηθηκαν στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής πρακτικής για 12 έως 36 μήνες (ομάδα ανάλυσης ασφάλειας, N=1.365). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, το 45% (N=618) αυτών των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με δεσμευτή/-ές φωσφορικών εκτός του Velphoro.

Στην ομάδα ανάλυσης ασφάλειας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια και η υπέρχρωση κοπράνων, που αναφέρθηκαν από το 14% (N=194) και το 9% (N=128) των ασθενών, αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας ήταν υψηλότερη κατά την πρώτη εβδομάδα και μειώθηκε στη διάρκεια της χρήσης. Η διάρροια ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης στους περισσότερους ασθενείς και υποχώρησε στην πλειοψηφία των ασθενών εντός 2 εβδομάδων. Η υπέρχρωση κοπράνων (μαύρα κόπρανα) αναμένεται κατά την από του στόματος λήψη σκευασμάτων με βάση το σίδηρο και μπορεί οπτικά να αποκρύψει γαστρεντερική αιμορραγία. Για 4 από τα 40 τεκμηριωμένα ταυτόχρονα συμβάντα γαστρεντερικής αιμορραγίας, η σχετιζόμενη με το Velphoro υπέρχρωση κοπράνων αναφέρθηκε ως αίτιο μη σημαντικής καθυστέρησης στη διάγνωση της γαστρεντερικής αιμορραγίας, χωρίς να επηρεαστεί η υγεία του ασθενούς. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, δεν αναφέρθηκε καθυστέρηση στη διάγνωση της γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής κατέδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα του Velphoro σε πραγματικές συνθήκες (συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης άλλων δεσμευτών φωσφορικών στο 45% των ασθενών) ήταν σύμφωνη με αυτήν που παρατηρήθηκε στην κλινική μελέτη φάσης 3.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Velphoro σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με ΧΝΝ και υπερφωσφαταιμία [ΧΝΝ 4ου – 5ου σταδίου (βάσει ρυθμού σπειραματικής διήθησης <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή με ΧΝΝ υπό κάθαρση] μελετήθηκαν σε κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης. Ογδόντα πέντε ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος θεραπείας με Velphoro (N=66) ή στο σκέλος θεραπείας με οξικό ασβέστιο ως δραστικό φάρμακο ελέγχου (N=19) για μία περίοδο 10 εβδομάδων τιτλοποίησης δόσης (στάδιο 1), ακολουθούμενη από περίοδο επέκτασης ασφάλειας 24 εβδομάδων (στάδιο 2). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν ηλικίας ≥12 ετών (66%). Το 80% ήταν ασθενείς με ΧΝΝ υπό κάθαρση (67% υπό αιμοκάθαρση και 13% υπό περιτοναϊκή κάθαρση) και το 20% ήταν ασθενείς με ΧΝΝ μη υποβαλλόμενοι σε κάθαρση.

Η περιορισμένη διαφορά ως προς τη μείωση των μέσων επιπέδων του φωσφόρου ορού από την έναρξη έως το τέλος του σταδίου 1 στην ομάδα του Velphoro (N=65) δεν ήταν στατιστικά σημαντική και ήταν -0,120 (0,081) mmol/l (95% CI: -0,282, 0,043) βάσει υπολογισμών μικτού μοντέλου με πραγματικά δεδομένα, οι οποίοι έδειξαν μέσα επίπεδα 2,08 mmol/l κατά την έναρξη και 1,91 mmol/l στο τέλος του σταδίου 1 (μείωση κατά 0,17 mmol/l). Η επίδραση διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του σταδίου 2, αν και παρατηρήθηκαν ορισμένες διακυμάνσεις στη μέση επίδραση με την πάροδο του χρόνου [0,099 (0,198) mmol/l (95% CI: -0,306, 0,504)].

Το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα φωσφόρου ορού εντός των φυσιολογικών τιμών αυξήθηκε από 37% κατά την έναρξη σε 61% στο τέλος του σταδίου 1 και ήταν 58% στο τέλος του σταδίου 2, κάτι που δείχνει τη διατηρούμενη επίδραση του σουκροφερικού οξυ-υδροξειδίου στη μείωση των επιπέδων φωσφόρου. Μεταξύ των ασθενών με υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου ορού από τις φυσιολογικές τιμές για την ηλικία κατά την έναρξη (N=40), καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων φωσφόρου ορού από την έναρξη έως το τέλος του σταδίου 1, με μέση μεταβολή των ελαχίστων τετραγώνων (LS) [τυπικό σφάλμα (SE)] -0,87 (0,30) mg/dl (95% CI: -1,47, -0,27, p=0,006).

Το προφίλ ασφάλειας του Velphoro στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά συγκρίσιμο με εκείνο που είχε παρατηρηθεί προηγουμένως σε ενήλικους ασθενείς.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Velphoro λειτουργεί δεσμεύοντας φώσφορο στη γαστρεντερική οδό, συνεπώς η συγκέντρωση φωσφόρου ορού δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητά του. Εξαιτίας των χαρακτηριστικών αδιαλυτότητας και αποδόμησης του Velphoro, δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή τυπικών φαρμακοκινητικών μελετών, π.χ., καθορισμός του όγκου κατανομής, περιοχή κάτω από την καμπύλη, μέσος χρόνος παραμονής, κ.λπ.

Σε δύο μελέτες φάσης 1, εξήχθη το συμπέρασμα ότι το ενδεχόμενο υπερσιδήρωσης είναι ελάχιστο και δεν παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες επιδράσεις σε υγιείς εθελοντές.

### Απορρόφηση

Το δραστικό τμήμα του Velphoro, pn-FeOOH, είναι πρακτικά αδιάλυτο και δεν απορροφάται. Ωστόσο, το προϊόν αποδόμησης του, μονοπύρρηνα είδη σιδήρου, μπορεί να αποδεσμευτεί από την επιφάνεια του pn-FeOOH και να απορροφηθεί.

Δεν διενεργήθηκαν οι μελέτες ολοκληρωτικής απορρόφησης σε ανθρώπους. Μη κλινικές μελέτες σε διάφορα είδη (αρουραίους και σκύλους) κατέδειξαν ότι η συστηματική απορρόφηση ήταν πολύ χαμηλή ( $\leq 1\%$  της χορηγούμενης δόσης).

Η πρόσληψη σιδήρου από τη ραδιοσημασμένη δραστική ουσία Velphoro 2.000 mg σιδήρου σε 1 ημέρα διερευνήθηκε σε 16 ασθενείς με XNN (8 προ κάθαρσης και 8 σε αιμοκάθαρση) και σε 8 υγιείς εθελοντές με χαμηλά αποθέματα σιδήρου (φερριτίνη ορού  $< 100$  mcg/l). Στους υγιείς ασθενείς, η μέση πρόσληψη ραδιοσημασμένου σιδήρου στο αίμα ήταν 0,43% (εύρος 0,16 έως 1,25%) κατά την ημέρα 21, 0,06% σε ασθενείς προ κάθαρσης (εύρος 0,008 έως 0,44%) και 0,02% σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση (εύρος 0 έως 0,04%). Τα επίπεδα ραδιοσημασμένου σιδήρου στο αίμα ήταν πολύ χαμηλά και περιορίζονταν στα ερυθροκύτταρα.

### Κατανομή

Δεν διενεργήθηκαν οι μελέτες ολοκληρωτικής κατανομής σε ανθρώπους. Μη-κλινικές μελέτες σε διάφορα είδη (αρουραίους και σκύλους) κατέδειξαν ότι το pn-FeOOH διανέμεται από το πλάσμα στο συκώτι, στη σπλήνα και στον μυελό των οστών, και χρησιμοποιείται μέσω ενσωμάτωσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Στους ασθενείς, ο απορροφώμενος σίδηρος αναμένεται να διανεμηθεί επίσης στα όργανα-στόχους, π.χ. στο συκώτι, στη σπλήνα και στον μυελό των οστών, και να χρησιμοποιηθεί μέσω ενσωμάτωσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

### Βιομετασχηματισμός

Το δραστικό τμήμα του Velphoro, δηλαδή το pn-FeOOH, δεν μεταβολίζεται. Ωστόσο, το προϊόν αποδόμησης του Velphoro, μονοπύρρηνα είδη σιδήρου, μπορεί να αποδεσμευτεί από την επιφάνεια του πολυπυρηνικού τρισθενούς σιδήρου οξυ-υδροξειδίου και να απορροφηθεί. Κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η συστηματική απορρόφηση του σιδήρου από το Velphoro είναι χαμηλή.

Τα δεδομένα *in vitro* υποδηλώνουν ότι τα συστατικά σακχαρόζης και αμύλου της δραστικής ουσίας μπορούν να υποβληθούν σε πέψη και μετατροπή σε γλυκόζη και φρουκτόζη, και μαλτόζη και γλυκόζη, αντίστοιχα. Αυτά τα συστατικά μπορούν να απορροφηθούν στο αίμα.

## Αποβολή

Σε μελέτες στα ζώα, κατά τις οποίες χορηγήθηκε η δραστική ουσία <sup>59</sup>Fe-Verhoro σε αρουραίους και σκύλους από το στόμα, ο ραδιοσημασμένος σίδηρος ανακτήθηκε στα κόπρανα αλλά όχι στα ούρα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Οι επιπτώσεις που παρατηρούνται στη μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη των εμβρύων (σκελετικές μεταβολές και ελλιπής οστεοποίηση) σχετίζονται με υπερβολική φαρμακολογία και κατά πάσα πιθανότητα δεν αφορούν τους ασθενείς. Άλλες μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης σε ποντίκια και αρουραίους. Δεν υπήρξε καμία σαφής ένδειξη καρκινογένεσης σε ποντίκια. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε υπερπλασία του βλεννογόνου με το σχηματισμό εκκολπώματος/κύστης στο παχύ έντερο και στο τυφλό έντερο των ποντικών μετά από 2 χρόνια θεραπείας, αλλά αυτό θεωρήθηκε ως μεμονωμένη περίπτωση που εξαρτάται από το είδος χωρίς την εμφάνιση εκκολπώματων/κυστών κατά τη διενέργεια μακροχρόνιων μελετών σε αρουραίους ή σκύλους. Στους αρουραίους, υπήρξε ελαφρώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθους αδενώματος κυττάρων C στον θυρεοειδή των αρσενικών αρουραίων δεδομένης της υψηλότερης δόσης του σουκροφερικού οξυ-υδροξειδίου. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα στην προσαρμογή στις φαρμακολογικές ενέργειες του φαρμακευτικού προϊόντος και όχι στις κλινικές.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Γεύση κόκκινου μούρου του δάσους  
Νεοεσπεριδινοδιδροχαλκόνη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Άνυδρο κolloειδές πυρίτιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια  
Διάρκεια ζωής μετά από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 90 ημέρες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πάμα ασφαλείας πολυπροπυλενίου για παιδιά και επαγωγική σφράγιση μεταλλικού φύλλου με αποξηραντικό μοριακό κόσκινο και βαμβάκι. Μεγέθη συσκευασιών με 30 ή 90 μασώμενα δισκία.

Αλουμινένια σφράγιση/συσκευασίες κυψελών (blister) ασφαλείας για παιδιά με διάτρητη περιοχή για κάθε δόση, όπου κάθε πακέτο περιέχει 6 μασώμενα δισκία. Συσκευασίες με 30 × 1 μασώμενα δισκία ή πολλαπλές συσκευασίες με 90 (3 συσκευασίες με 30 × 1) μασώμενα δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2014  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Μαρτίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

11 Ιανουαρίου 2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.