

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **VELPHORO^{MD}**

Comprimé à croquer d'oxyhydroxyde sucro-ferrique
500 mg de fer (équivalents à 2500 mg d'oxyhydroxyde sucro-ferrique)
Chélateur de phosphate

Fabriqué par :
Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.
Rechenstrasse 37, 9014 St. Gallen
Suisse

Importé par :
Otsuka Canada Pharmaceutique,
Saint-Laurent, Québec, H4S 2C9

Date d'approbation initiale :
5 janvier 2018

Date de révision :
30 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 244717

TABLE DE MATIÈRES

TABLE DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Considérations posologiques.....	4
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	4
3.3 Administration.....	5
3.4 Dose oubliée.....	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
6.1 Populations particulières.....	7
6.1.1 Femmes enceintes	7
6.1.2 Allaitement	7
6.1.3 Enfants	7
6.1.4 Personnes âgées	7
7 EFFETS INDÉSIRABLES	8
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	8
7.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques	10
7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	11
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
8.1 Aperçu	11
8.2 Interactions médicament-médicament.....	12
8.3 Interactions médicament-aliment.....	13
8.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	13
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	13
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
9.1 Mode d'action	13
9.2 Pharmacodynamique.....	13
9.3 Pharmacocinétique	13
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16

13	ESSAIS CLINIQUES	17
13.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	17
13.2	Résultats de l'étude.....	18
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Velphoro (oxyhydroxyde sucro-ferrique) est indiqué pour le contrôle du taux de phosphore sérique chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans le cadre des essais cliniques, aucune différence globale n'a été observée quant à l'innocuité et à l'efficacité entre les sujets âgés de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Velphoro est contre-indiqué chez les patients ci-dessous :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.
- Les patients atteints d'hémochromatose ou de tout autre trouble lié à l'accumulation de fer.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- Velphoro est offert sous forme de comprimé à croquer et doit être pris pendant les repas.
- Afin de maximiser l'adsorption du phosphate d'origine alimentaire, la dose quotidienne totale doit être répartie sur l'ensemble des repas de la journée, en tenant compte de la taille des repas.
- Les comprimés doivent être croqués et non avalés entiers. Les comprimés peuvent être écrasés en petits morceaux pour faciliter la mastication et l'ingestion.
- Les taux de phosphore sériques doivent être surveillés pendant la période d'ajustement posologique jusqu'à ce qu'un taux de phosphore sérique acceptable soit atteint, et les taux de phosphore sériques doivent être régulièrement surveillés par la suite.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Dose de départ

La dose de départ recommandée de Velphoro est de trois comprimés (1 500 mg de fer) par jour, soit un comprimé (500 mg de fer) trois fois par jour, pris avec les repas.

Période d'ajustement posologique et dose d'entretien

Les taux de phosphore sériques doivent être surveillés, et la dose de Velphoro doit être augmentée ou diminuée par paliers de 500 mg de fer (un comprimé) par jour, toutes les deux à quatre semaines, jusqu'à ce qu'un taux de phosphore sérique acceptable soit atteint, et les taux

de phosphore sériques doivent être régulièrement surveillés par la suite.

En pratique clinique, le traitement sera ajusté en fonction du besoin de contrôler les taux de phosphore sérique, bien que les patients répondant au traitement par Velphoro atteignent habituellement un taux optimal de phosphore sérique avec des doses de 1 500 ou 2 000 mg de fer (trois ou quatre comprimés) par jour.

Dose quotidienne maximale

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

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

3.3 Administration

Les comprimés Velphoro doivent être croqués, ne pas être avalés entiers; et pris pendant les repas. Les comprimés peuvent être écrasés en petits morceaux pour faciliter la mastication et l'ingestion du médicament.

3.4 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose ou plus, le patient doit prendre la dose normale de Velphoro avec le repas suivant.

4 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé chez les patients traités par Velphoro. Comme l'absorption du fer contenu dans Velphoro est faible (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Absorption), le risque d'une intoxication générale par le fer est faible. Tous les cas de surdosage de Velphoro (p. ex. hypophosphatémie) doivent être traités conformément à la pratique clinique standard.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique, concentration (dosage, teneur), composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à croquer, 500 mg de fer (équivalant à 2 500 mg d'oxyhydroxyde sucro-ferrique)	Arôme de petits fruits Dihydrochalcone de néohespéridine Silice (colloïdale et anhydre) Stéarate de magnésium

Le comprimé à croquer Velphoro est brun, rond, biplanaire et porte l'inscription « PA 500 »

estampée sur une face. Chaque comprimé Velphoro contient 500 mg de fer équivalent à 2 500 mg d'oxyhydroxyde sucro-ferrique, un mélange d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire, de saccharose, d'amidon de maïs pré-gélatinisé et d'amidon de pomme de terre.

Velphoro est offert dans des flacons en polyéthylène haute densité (HDPE) contenant 90 comprimés à croquer. Le flacon comporte un bouchon en polypropylène à l'épreuve des enfants et un opercule en aluminium scellé par induction; il contient aussi un déshydratant de type tamis moléculaire et de la ouate.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Velphoro contient des amidons. Les patients atteints de diabète doivent savoir qu'un comprimé Velphoro équivaut à environ 1,4 g de glucides (équivalent à 0,116 unité pain). Cette quantité peut généralement être considérée comme insignifiante comparativement à l'apport alimentaire quotidien total.

Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose doivent être avisés que le saccharose présent dans Velphoro peut être converti en glucose et en fructose lors de la digestion. Ces derniers peuvent être absorbés dans le sang.

Les patients présentant des troubles héréditaires rares de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase doivent être avisés que le saccharose et les amidons contenus dans Velphoro peuvent, au cours de la digestion, être convertis en glucose et en fructose ainsi qu'en maltose et en glucose, respectivement.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de cancérogénicité ont été effectuées chez la souris et le rat. Aucune preuve convaincante d'un effet carcinogène n'a été observée chez la souris. (Voir la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.)

Appareil digestif

Les patients atteints de péritonite ou de troubles gastriques importants et les patients ayant subi une intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure n'ont pas été inclus dans les études cliniques portant sur Velphoro. Velphoro doit être utilisé chez ces patients seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques.

La prise de Velphoro peut causer la production de selles décolorées (noires), ce qui pourrait masquer visuellement un saignement gastro-intestinal. Cependant, Velphoro n'altère pas les résultats des tests fécaux de sang occulte par la méthode du test gaïac ou immunologique.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Les patients atteints de troubles hépatiques graves n'ont pas été inclus dans les études cliniques portant sur Velphoro. Cependant, aucun signe d'insuffisance hépatique ou de modification significative des taux d'enzymes hépatiques n'a été observé lors des études cliniques portant sur Velphoro. Velphoro doit être utilisé chez ces patients seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Phosphore sérique : Les taux de phosphore sériques doivent être surveillés pendant la période d'ajustement posologique jusqu'à ce qu'un taux de phosphore sérique acceptable soit atteint, et

les taux de phosphore sériques doivent être mesurés régulièrement par la suite.

Fer : La composition de Velphoro donne un produit contenant approximativement 20 % de fer par masse. L'absorption du fer contenu dans Velphoro est en général faible (voir la section 9.3 Pharmacocinétique) chez les patients atteints de néphropathie chronique. Des mesures régulières du niveau de fer devraient suivre une pratique clinique standard chez les patients atteints d'IRT sous dialyse.

Systeme rénal

Velphoro est indiqué pour le contrôle du taux de phosphore sérique chez les patients adultes sous dialyse atteints d'IRT. Il n'existe aucune donnée clinique relative à l'utilisation de Velphoro chez les patients atteints d'insuffisance rénale à un stade moins avancé.

Santé sexuelle

Fertilité

Il n'existe aucune donnée relative à l'effet de Velphoro (oxyhydroxyde sucro-ferrique) sur la fertilité chez l'humain. Dans le cadre des études menées chez l'animal, aucun effet indésirable sur la capacité d'accouplement, la fertilité et les caractéristiques de la portée n'a été observé après un traitement par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Les études de toxicité sur la reproduction et le développement menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet indésirable sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Il convient d'user de prudence lors de la prescription de Velphoro aux femmes enceintes.

6.1.2 Allaitement

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes qui allaitent. Cependant, comme l'absorption du fer contenu dans Velphoro est minime, il est peu probable qu'il soit excrété dans le lait maternel. La décision de poursuivre l'allaitement ou le traitement par Velphoro doit être prise en tenant compte du bienfait de l'allaitement pour l'enfant et du bienfait du traitement par Velphoro pour la mère.

6.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

6.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients de 65 ans et plus (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ainsi que POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de Velphoro a été étudiée dans le cadre de deux études cliniques pivots contrôlées par un médicament actif : une étude de 6 semaines visant à établir la posologie et une étude d'une durée pouvant atteindre 55 semaines visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité. En tout, 778 patients sous hémodialyse et 57 patients sous dialyse péritonéale ont été traités pendant une période allant jusqu'à 55 semaines.

La majorité des effets indésirables signalés dans le cadre des essais était de nature gastrointestinale. Comme avec toute préparation orale contenant du fer, une coloration noire des selles était très fréquente (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La diarrhée était également très fréquente. Cependant, dans la majorité des cas, les épisodes étaient légers et transitoires, survenant tôt après le début du traitement et disparaissant par la suite au cours du traitement. Au cours de l'étude de longue durée de 55 semaines, 3,1 % des patients ont mis fin au traitement pour cause de diarrhée.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le Tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables liés au traitement (EILT) survenus à une fréquence supérieure à 1 % au cours du traitement par Velphoro et dans un groupe de comparaison (c.-à-d. sevelamer), classifiés selon la classe de système d'organes (CSO) et par terme privilégié (TP), selon les données groupées des deux études pivots portant sur Velphoro (doses allant de 250 mg de fer/jour à 3 000 mg de fer/jour) : étude de 6 semaines visant à déterminer la dose de Velphoro, avec groupes parallèles, menée chez des patients sous hémodialyse traités par Velphoro (N = 128) ou le témoin actif (chlorhydrate de sevelamer; N = 26); étude de 55 semaines visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité, en mode ouvert, contrôlée par un témoin actif et avec groupes parallèles, menée chez 969 patients sous hémodialyse et 86 patients sous dialyse péritonéale traités par Velphoro (N = 707, dont 57 patients sous dialyse péritonéale) ou par le témoin actif (carbonate de sevelamer; N = 348, dont 29 patients sous dialyse péritonéale).

Tableau 2 EILT survenus à une fréquence > 1 % au cours du traitement selon les données groupées des études pivots sur 6 semaines et sur 55 semaines

Classe de système d'organes Terme privilégié (MedDRA)	Velphoro n = 835 (%)	Sevelamer n = 374 (%)
Affections gastro-intestinales	47,9	41,7
Diarrhée	20,8	11,5
Nausées	8,4	13,6

Classe de système d'organes Terme privilégié (MedDRA)	Velphoro n = 835 (%)	Sevelamer n = 374 (%)
Vomissements	5,4	8,8
Constipation	4,8	7,8
Douleur abdominale	3,2	3,2
Dyspepsie	3,1	4,3
Douleur abdominale haute	2,8	2,7
Gastrite	2,2	2,1
Flatulences	1,2	2,1
Mal de dents	1,2	1,3
Reflux gastro-œsophagien pathologique	1,1	1,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	37,0	38,5
Hyperkaliémie	4,7	6,7
Hypercalcémie	4,1	3,2
Hypocalcémie	4,0	5,9
Diminution de l'appétit	1,9	4,3
Hypoglycémie	1,7	1,6
Infections and infestations	26,0	30,2
Nasopharyngite	3,7	5,3
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	19,2	23,8
Œdèmes périphériques	2,3	3,2
Fatigue	1,3	2,1
Troubles vasculaires	18,8	23,5
Hypertension	10,1	11,2
Hypotension	5,0	9,1

Classe de système d'organes Terme privilégié (MedDRA)	Velphoro n = 835 (%)	Sevelamer n = 374 (%)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	18,4	20,3
Spasmes musculaires	6,7	7,2
Investigations	15,6	20,3
Parathormone sanguine augmentée	2,3	2,4
Ferritine sérique augmentée	1,8	2,1
Troubles du système nerveux	13,2	16,6
Céphalées	5,4	5,3
Vertiges	2,5	4,3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	12,7	16,0
Dyspnée	3,5	3,7
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	9,6	11,5
Prurit	4,2	3,7
Éruption cutanée	1,3	2,1
Troubles endocriniens	5,7	11,0
Hyperparathyroïdie secondaire	3,6	8,3
Hyperparathyroïdie	1,7	2,7
Affections psychiatriques	4,8	4,8
Insomnie	2,3	2,9

Remarque : L'hypophosphatémie, l'hyperphosphatémie et l'augmentation du phosphore sérique ne figurent pas dans le Tableau 2, mais sont des EILT signalés et des EILT survenus au cours du traitement pendant les études cliniques dans les groupes traités par Velphoro et sevelamer.

7.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques

Dans le cadre des études cliniques sur 6 semaines et sur 55 semaines, les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus moins fréquemment (< 1 %) au cours du traitement (ne figurant pas dans le tableau 2) et qui ont été rapportés chez plus d'un patient sont présentés ci-dessous :

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, distension abdominale, sécheresse buccale, dysphagie, coloration anormale de la langue (temporaire dans certains cas), coloration anormale des dents

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : soif

Examens et analyses : baisse de la concentration de vitamine K

Problèmes liés au produit : goût anormal du produit

7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables mentionnés ci-après ont été rapportés spontanément après la mise en marché du médicament. Étant donné que ces réactions sont signalées sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population concernée, il n'est pas toujours possible d'évaluer précisément leur fréquence.

Troubles digestifs : péritonite à éosinophiles

Données collectées après l'homologation du produit

L'étude VERIFIE, une étude d'innocuité prospective et non interventionnelle menée après l'homologation de Velphoro, visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité à court et à long terme (> 1 an) de cet agent chez des adultes traités par hémodialyse (HM) (n = 1198) ou par dialyse péritonéale (DP) (n = 160) et qui ont été suivis en pratique clinique habituelle pendant 12 à 36 mois (ensemble d'analyse de l'innocuité, N = 1365). Durant cette étude, 45,3 % (n = 618) de ces patients prenaient aussi d'autres chélateurs de phosphate hormis Velphoro. Somme toute, l'efficacité et l'innocuité de Velphoro en pratique clinique cadraient avec celles observées au cours de l'étude clinique de phase III.

Dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité (N = 1365), 531 patients (38,9 %) ont signalé au moins un effet indésirable (EI); ils ont été 26 (1,9 %) à rapporter des EI graves. Les EI les plus répandus ont été la diarrhée et une coloration anormale des fèces, qui ont été signalées par 14,2 % (n = 194) et 9,4 % (n = 128) des patients, respectivement. L'incidence de la diarrhée a culminé pendant la première semaine de traitement et a diminué progressivement par la suite. La diarrhée était d'intensité légère ou modérée chez la majorité des patients et a cessé chez la plupart d'entre eux en 2 semaines ou moins. Une diarrhée considérée comme étant liée à l'utilisation de Velphoro et durant plus de 7 semaines a été rapportée chez 20 des 1365 patients (1,5 %). Au total, 46 hémorragies gastro-intestinales ont été signalées chez 38 patients (2,8 %) pendant leur traitement par Velphoro. La coloration anormale des fèces liée à Velphoro a légèrement retardé le diagnostic de 4 des 40 hémorragies gastro-intestinales concomitantes documentées dans un rapport, mais la santé des patients n'en a aucunement souffert. Dans les 36 autres cas, aucun retard de diagnostic n'a été rapporté.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Tout médicament administré par voie orale et connu pour interagir avec le fer doit être pris au

moins une heure avant ou deux heures après l'administration de Velphoro.

8.2 Interactions médicament-médicament

Les études sur les interactions médicamenteuses n'ont pas été réalisées chez des patients sous dialyse. Elles ont été menées chez des hommes et des femmes en bonne santé et ont porté sur le losartan, le furosémide, la digoxine, la warfarine et l'oméprazole. L'administration concomitante de Velphoro n'a pas modifié la biodisponibilité de ces médicaments, comme l'a démontré la mesure de l'aire sous la courbe (ASC).

Les données d'études cliniques ont montré que Velphoro n'altère pas les effets hypolipémiants des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (comme l'atorvastatine et la simvastatine). De plus, les analyses ultérieures des études cliniques n'ont démontré aucune interaction entre Velphoro et l'effet réducteur des analogues oraux de la vitamine D sur la parathormone intacte (iPTH). Les concentrations de vitamine D et de 1,25-dihydroxy vitamine D sont demeurées inchangées.

Études *in vitro* des interactions médicamenteuses

Dans une série d'études *in vitro*, le potentiel d'interaction de Velphoro dans une solution aqueuse a été évalué pour une gamme de médicaments fréquemment utilisés chez les patients atteints de néphropathie chronique. Les études *in vitro* avec les substances actives suivantes n'ont montré aucune interaction significative : acide acétylsalicylique, céphalexine, cinacalcet, ciprofloxacine, clopidogrel, énalapril, hydrochlorothiazide, metformine, métoprolol, nifédipine, pioglitazone et quinidine. Bien qu'aucune interaction n'ait été constatée *in vitro*, il faut faire preuve de prudence chez les patients prenant ces médicaments en même temps que Velphoro.

Une interaction significative avec Velphoro a été observée pour les médicaments cités dans le tableau 3.

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre ou usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Alendronate	T	Interaction observée dans le cadre d'une étude <i>in vitro</i>	Prendre au moins une heure avant l'administration de Velphoro.
Doxycycline	T	Interaction observée dans le cadre d'une étude <i>in vitro</i>	Prendre au moins une heure avant ou deux heures après l'administration de Velphoro.
Lévothyroxine	T	Interaction observée dans le cadre d'une étude <i>in vitro</i>	Prendre au moins une heure avant l'administration de Velphoro.

Légende : T = théorique

8.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée afin d'évaluer l'effet de divers aliments sur la fixation du phosphate par Velphoro dans le tractus intestinal. Velphoro doit être administré avec un repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La prise de Velphoro peut causer la production de selles décolorées (noires), ce qui pourrait masquer visuellement un saignement gastro-intestinal. Velphoro n'altère pas les résultats des tests fécaux de sang occulte par la méthode du test gaïac ou immunologique.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Velphoro (oxyhydroxyde sucro-ferrique) est un mélange d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire (pn-FeOOH), de saccharose et d'amidons. La fixation du phosphate s'effectue par un échange de ligands entre les groupes hydroxyles et/ou l'eau et les ions phosphates dans la plage physiologique de pH du tractus gastro-intestinal.

Le taux de phosphore sérique et le produit phosphocalcique diminuent tous deux du fait de l'absorption réduite du phosphate alimentaire.

9.2 Pharmacodynamique

Les études *in vitro* ont démontré une forte capacité de fixation du phosphate par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique dans la plage physiologique de pH du tractus gastro-intestinal (de 1,2 à 7,5). Les données *in vitro* suggèrent que le saccharose et les amidons de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique peuvent, pendant la digestion, être transformés en glucose et en fructose ainsi qu'en maltose et en glucose, respectivement. Ces composés peuvent être absorbés dans le sang. Un comprimé de Velphoro équivaut à approximativement 1,4 g de glucides.

9.3 Pharmacocinétique

L'oxyhydroxyde sucro-ferrique agit en fixant le phosphate dans le tractus gastro-intestinal; sa concentration sérique n'a donc pas d'effet important sur son efficacité. En raison de l'insolubilité et des caractéristiques de dégradation de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, aucune étude pharmacocinétique usuelle ne peut être effectuée, comme la détermination du volume de distribution, de l'aire sous la courbe, du temps de séjour moyen, etc.

Deux études de phase I ont permis de conclure que le risque de surcharge en fer est minime, et aucun effet proportionnel à la dose n'a été observé chez les volontaires en bonne santé.

Les études d'absorption, de distribution et d'élimination ont été réalisées chez le rat et le chien

avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique radiomarqué au ^{59}Fe administré par voie orale à des doses cliniquement adéquates.

Absorption : L'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire (pn-FeOOH), la composante médicale du produit, est pratiquement insoluble et, de ce fait, non absorbé. Son produit de dégradation, une espèce de fer mononucléaire, peut cependant être libéré de la surface du pn-FeOOH et absorbé.

L'absorption quotidienne du fer radiomarqué de la substance médicamenteuse de Velphoro contenant 2 000 mg de fer a été évaluée chez 16 patients atteints de néphropathie chronique (8 patients en pré dialyse et 8 sous hémodialyse) et chez 8 volontaires en bonne santé présentant une faible réserve en fer (taux de ferritine sérique < 100 $\mu\text{g/L}$). Chez les sujets en bonne santé, l'absorption médiane du fer radiomarqué dans le sang était de 0,43 % au jour 21. Chez les patients atteints de néphropathie chronique, l'absorption médiane était beaucoup plus faible, soit de 0,04 % au jour 21 (intervalle de 0 % à 0,44 %), ce qui correspond approximativement à un taux dix fois plus bas que chez les volontaires en bonne santé. Par conséquent, les patients sous hémodialyse avaient un taux maximum de fixation de fer de la substance médicamenteuse de Velphoro de 0,04 %, ce qui équivaut à une absorption de 1,2 mg de fer/jour suivant l'administration de la dose clinique maximale journalière de 3 000 mg de fer. Les taux de fer radiomarqué décelés dans le sang étaient très faibles et concentrés dans les érythrocytes.

Distribution : Il n'existe aucune donnée sur la distribution du médicament chez l'humain. Chez le rat et le chien, le fer absorbé était récupéré dans les tissus typiques de stockage ou d'utilisation (globules rouges, foie, rate, moelle osseuse).

Métabolisme : Le pn-FeOOH n'est pas métabolisé. Cependant, son produit de dégradation, une espèce de fer mononucléaire, peut être libéré de la surface du pn-FeOOH et absorbé.

Élimination : Dans le cadre des études menées chez l'animal au cours desquelles des rats et des chiens avaient reçu par voie orale de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique radiomarqué au ^{59}Fe , le fer radiomarqué a été retrouvé dans les selles, mais pas dans les urines. Les études dans le conduit biliaire chez le rat ont montré que l'excrétion biliaire ou la recirculation entéro-hépatique du fer ne se produit pas lors de l'administration par voie orale de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de Velphoro n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées : Velphoro a été administré à plus de 248 sujets âgés (≥ 65 ans). Du nombre total de sujets ayant participé aux études cliniques portant sur Velphoro, 29,7 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 8,7 %, de 75 ans ou plus. Dans le cadre de ces études, aucune directive particulière concernant la posologie et l'administration n'a été appliquée aux personnes âgées, et les schémas posologiques n'ont été associés à aucune préoccupation importante.

Insuffisance hépatique : En règle générale, les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ont été exclus des études cliniques portant sur Velphoro. Cependant, aucun signe d'insuffisance hépatique ou de modification significative des taux d'enzymes hépatiques n'a été observé lors des études cliniques portant sur Velphoro.

Insuffisance rénale : Velphoro est indiqué pour le contrôle du taux de phosphore sérique chez

les patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale. Il n'existe aucune donnée clinique relative à l'utilisation de Velphoro chez des patients atteints d'insuffisance rénale à un stade moins avancé.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

Conserver dans l'emballage d'origine et garder le flacon hermétiquement fermé afin de protéger le médicament de l'humidité.

Utiliser dans les 90 jours suivant l'ouverture du flacon.

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

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun : Oxyhydroxyde sucro-ferrique

Nom chimique : Mélange d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire, de saccharose et d'amidons

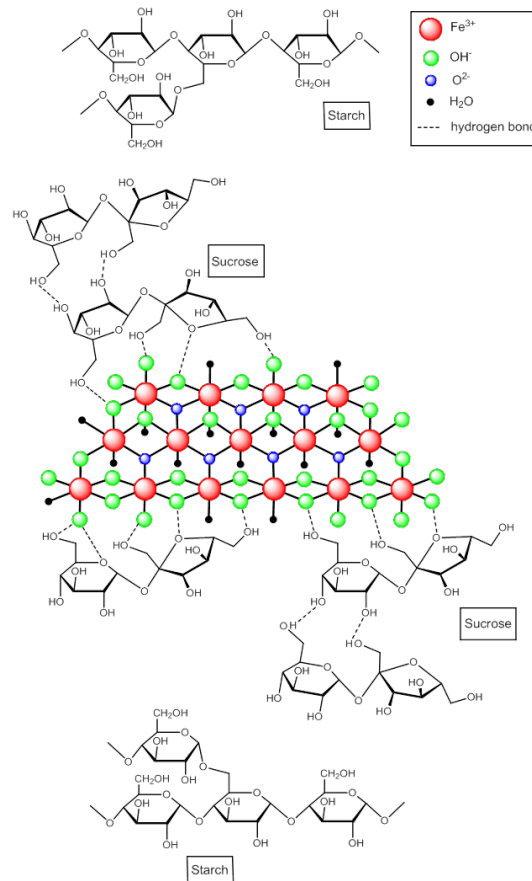
Formule moléculaire : $pn\text{-FeOOH}$, $x\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$, $y(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$

La substance médicamenteuse est l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, un mélange d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire, de saccharose et d'amidons.

Propriétés physicochimiques : Le saccharose est soluble dans l'eau. L'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire et l'amidon sont pratiquement insolubles dans l'eau.

Les amidons contenus dans l'oxyhydroxyde sucro-ferrique sont l'amidon de maïs pré-gélatinisé et l'amidon de pomme de terre.

Structure chimique :



13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Dans le cadre des essais cliniques pivots, un total de 835 patients ont été traités par Velphoro (oxyhydroxyde sucro-ferrique) à des doses allant jusqu'à 3 000 mg de fer/jour.

La capacité de Velphoro à abaisser le taux de phosphore sérique chez les patients atteints d'IRT sous dialyse a été démontrée dans le cadre de deux essais cliniques pivots :

- étude PA-CL-03A, d'une durée de 6 semaines, en mode ouvert, à répartition aléatoire, contrôlée par un agent actif (chlorhydrate de sevelamer) et avec groupes parallèles, visant à déterminer la dose de Velphoro,
- étude PA-CL-05A suivie de l'étude de prolongation PA-CL-05B, d'une durée totale de 55 semaines, en mode ouvert, à répartition aléatoire, contrôlée par un agent actif (carbonate de sevelamer) et avec groupes parallèles, visant à déterminer l'innocuité et l'efficacité.

Le Tableau 4 présente un résumé des données démographiques sur les patients ayant participé à ces essais pivots.

Tableau 4 : Résumé des données démographiques sur les patients atteints d'IRT sous dialyse

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (tranche)*	Sexe (H/F)
PA-CL03A	Essai de détermination de la dose, multicentrique, en mode ouvert, à répartition aléatoire, contrôlé par un agent actif, avec groupes parallèles	Velphoro (V) : 250, 1 000, 1 500, 2 000 ou 2 500 mg de fer/jour Chlorhydrate de sevelamer (S) : 4,8 g/jour Voie orale 6 semaines	V : n = 128 S : n = 26	V : 60,3 (de 28 à 85) S : 61,1 (de 33 à 80)	V : 82/46 S : 15/11

PA-CL-05A	<p>Volet 1 : en mode ouvert, à répartition aléatoire, contrôlé par un agent actif, avec groupes parallèles</p> <p>Volet 2 : en mode ouvert, à répartition aléatoire, contrôlé par un groupe témoin recevant une faible dose de Velphoro, avec groupes parallèles</p>	<p>Volet 1 Velphoro (V) : de 1 000 à 3 000 mg de fer/jour (dose ajustée selon l'effet) Carbonate de sevelamer (S) : de 2,4 à 14,4 g/jour (dose ajustée selon l'effet)</p> <p>Volet 2 Groupe recevant la dose d'entretien de Velphoro (Ve) : de 1 000 à 3 000 mg de fer/jour Groupe témoin recevant une faible dose de Velphoro (Vfd) : 250 mg de fer/jour Voie orale Volet 1 : 24 semaines Volet 2 : 3 semaines</p>	<p>Volet 1 V : n = 707 S : n = 348</p> <p>Volet 2 Ve : n = 45 Vfd : n = 49</p>	<p>Volet 1 V : 56,3 (de 21 à 89) S : 55,8 (de 21 à 88)</p> <p>Volet 2 Ve : 59,7 (de 37 à 83) Vfd : 56,8 (de 23 à 83)</p>	<p>Volet 1 V : 394/313 S : 219/129</p> <p>Volet 2 Ve : 21/24 Vfd : 24/25</p>
PA-CL-05B	<p>Étude de prolongation à long terme, multicentrique, en mode ouvert, à répartition aléatoire, contrôlée par un agent actif, avec groupes parallèles</p>	<p>Groupe recevant la dose d'entretien de Velphoro (Ve) : de 1 000 à 3 000 mg de fer/jour Groupe recevant le carbonate de sevelamer (S) : de 2,4 à 14,4 g/jour Voie orale 28 semaines</p>	<p>V : n = 391 S : n = 267</p>	<p>V : 55,2 (de 22 à 87) S : 55,6 (de 21 à 88)</p>	<p>V : 220/171 S : 165/102</p>

F = femmes; H = hommes; S = chlorhydrate ou carbonate de sevelamer, selon l'essai; V = Velphoro; Vfd = groupe témoin recevant une faible dose de Velphoro; Ve = groupe recevant la dose d'entretien de Velphoro.

* Tous les sujets répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

13.2 Résultats de l'étude

Étude de détermination de la dose (PA-CL-03A)

Une étude de phase II de détermination de la dose, d'une durée de six semaines, à répartition aléatoire, en mode ouvert et contrôlée par un agent actif, a été menée chez 154 patients sous hémodialyse avec un niveau de phosphore sérique $\geq 1,78$ mmol/L. Parmi ces sujets, 128 patients ont reçu des doses fixes de Velphoro, alors que 26 patients ont reçu l'agent de comparaison actif (chlorhydrate de sevelamer). L'étude a montré que Velphoro était actif sur le plan pharmacologique dans la plage posologique allant de 1 000 mg de fer/jour à 2 500 mg de fer/jour et qu'il entraînait des réductions proportionnelles à la dose du taux de phosphore sérique. La dose de 250 mg de fer/jour était inefficace. L'effet réducteur sur le taux de phosphore sérique des doses de 1 000 ou de 1 500 mg de fer/jour de Velphoro était comparable à celui de la dose de 4 800 mg/jour de chlorhydrate de sevelamer. Aucun effet indésirable limitant la dose n'a été rapporté par les patients au cours du traitement.

Les variations moyennes des paramètres du fer (ferritine, taux de saturation de la transferrine et transferrine) et des vitamines (A, D, E et K) étaient généralement peu importantes sur le plan clinique et n'ont révélé aucune tendance manifeste entre les groupes de traitement.

Velphoro a présenté un profil d'effets indésirables gastro-intestinaux comparable à celui du chlorhydrate de sevelamer, et aucune tendance sur le plan des effets gastro-intestinaux proportionnels à la dose n'a été observée.

Étude sur l'ajustement posologique (PA-CL-05A)

Dans le cadre de l'étude PA-CL-05A, 1 055 patients sous hémodialyse (HD) (N = 968) et sous dialyse péritonéale (PD) (N = 87) qui présentaient une hyperphosphatémie (taux de phosphore sérique $\geq 1,94$ mmol/L) après une période de sevrage thérapeutique de deux à quatre semaines, ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit Velphoro à la dose de départ de 1 000 mg de fer/jour (N = 707), soit l'agent de comparaison (carbonate de sevelamer, N = 348) pendant 24 semaines.

Au cours des huit premières semaines, des augmentations ou des diminutions de la dose de Velphoro par paliers de 500 mg de fer/jour toutes les deux semaines étaient permises pour des raisons d'efficacité (atteinte d'un taux cible de phosphore sérique se situant entre 0,81 et 1,78 mmol/L) et de tolérabilité (la dose minimale était de 1 000 mg de fer/jour, et la dose maximale, de 3 000 mg de fer/jour). Velphoro était administré avec de la nourriture, et la dose quotidienne était répartie en trois administrations pendant les repas principaux de la journée. Après la période d'ajustement posologique de huit semaines, les sujets ont reçu une dose stable de Velphoro ou de carbonate de sevelamer pendant une période d'entretien de quatre semaines. Seules les modifications de la dose pour des raisons de tolérabilité étaient permises pendant cette période. À la fin de ces 12 semaines, une comparaison secondaire de non-infériorité de l'efficacité de Velphoro par rapport au carbonate de sevelamer a été effectuée par la mesure de la variation des taux de phosphore sériques comparativement aux taux de départ. Les sujets ont continué à prendre leur médicament de la semaine 12 à la semaine 24, mais des modifications de la dose étaient permises tant pour des raisons d'efficacité que de tolérabilité.

À la fin de la semaine 24, 94 patients sous hémodialyse qui recevaient Velphoro ont poursuivi leur traitement à la dose d'entretien (N = 45) ou à une faible dose non efficace (250 mg de fer/jour) (groupe témoin; N = 49) pendant trois autres semaines, après une nouvelle répartition aléatoire. L'analyse de la supériorité de l'efficacité selon la variation des taux de phosphore sériques à partir de la semaine 24 (critère d'évaluation principal) a été effectuée à la fin de cette période de trois semaines (semaine 27).

Lors de l'étude PA-CL-05A, le principal critère d'évaluation de l'efficacité qui avait été prédéterminé a été atteint, soit l'établissement de la supériorité de la dose d'entretien de Velphoro (de 1 000 à 3 000 mg de fer/jour) par rapport à la faible dose témoin non efficace de Velphoro (250 mg de fer/jour) pour maintenir l'effet réducteur sur le taux de phosphore sérique chez les patients sous hémodialyse à la semaine 27 ($p < 0,001$).

Ces résultats sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5 : Supériorité de la dose d'entretien de Velphoro par rapport à la faible dose témoin non efficace pour maintenir le taux de phosphore sérique (n = 93)^a

	Taux moyen (ÉT) de phosphore sérique (mmol/L)	
	Dose d'entretien de Velphoro (de 1 000 à 3 000 mg de fer/jour) (N = 44) ^a	Faible dose témoin de Velphoro (250 mg de fer/jour) (N = 49)
Semaine 24 (valeur de départ)	1,5 (0,33)	1,6 (0,37)
Semaine 25	1,5 (0,30)	2,0 (0,46)
Semaine 26	1,5 (0,39)	2,1 (0,62)
Semaine 27/Fin du traitement	1,6 (0,34)	2,2 (0,50)
Variation entre la valeur de départ et la valeur à la semaine 27/Dernière mesure	0,1 (0,4)*	0,6 (0,47)

* $p < 0,001$ pour la dose d'entretien par rapport à la faible dose non efficace.

a) 44 des 45 patients traités par Velphoro ont reçu au moins une dose du médicament de l'étude au cours de cette période (ensemble du critère d'évaluation principal de l'efficacité).

Remarques : La valeur de départ est la valeur de la semaine 24 ou, en son absence, la dernière valeur obtenue avant la semaine 24. La valeur de fin de traitement est la valeur de la semaine 27 ou la dernière valeur mesurée après la semaine 24 (c.-à-d. RADO).

ÉT = écart-type; RADO = report en aval de la dernière observation.

Lors de cet essai, le critère d'évaluation secondaire prédéterminé a aussi été atteint, soit l'établissement de la non-infériorité de Velphoro par rapport à l'agent de comparaison actif (carbonate de sevelamer) après 12 semaines de traitement. Les variations moyennes des taux de phosphore sériques à la semaine 12 par rapport aux taux de départ étaient de -0,71 mmol/L dans le groupe Velphoro et de -0,79 mmol/L dans le groupe sevelamer. La limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % de cette différence était de 0,14 mmol/L, ce qui était en-dessous de la marge de non-infériorité prédéterminée de 0,19 mmol/L.

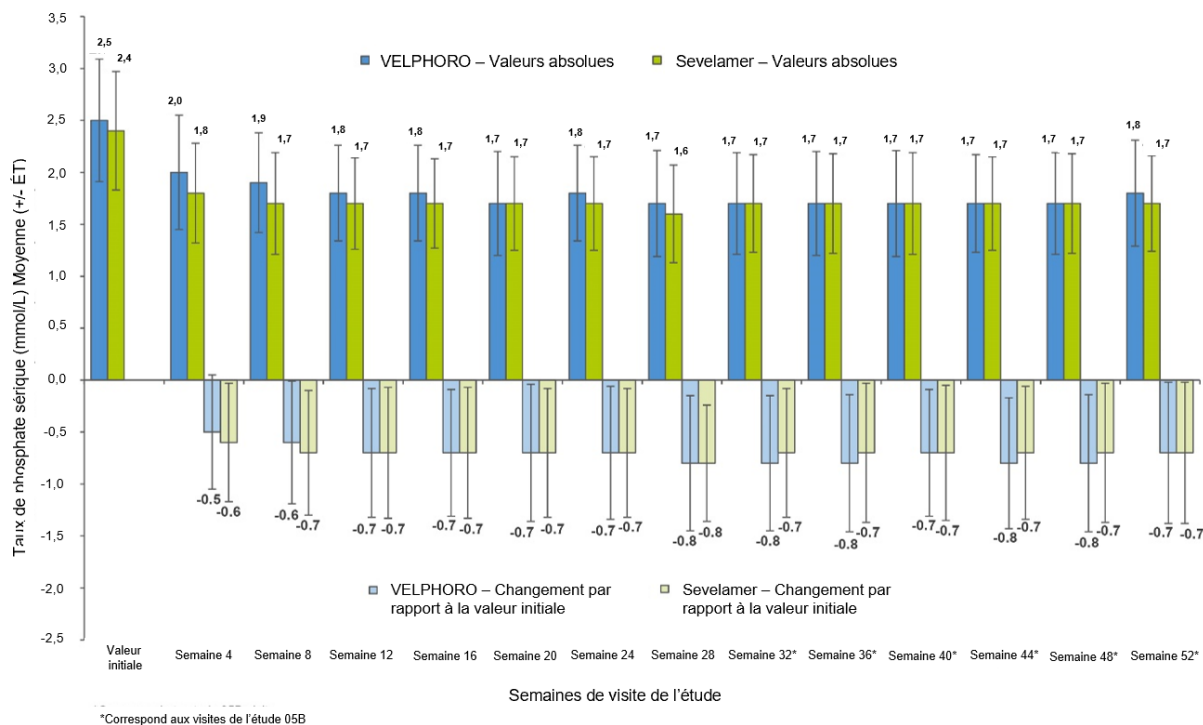
Étude de prolongation (PA-CL-05B)

À la fin de l'étude PA-CL-05A, 658 patients (597 sous hémodialyse et 61 sous dialyse péritonéale) ont été traités dans le cadre d'une étude de prolongation de 28 semaines (étude PA-CL-05B) soit par Velphoro (N = 391), soit par le carbonate de sevelamer (N = 267) selon la répartition aléatoire originale.

Données groupées des études PA-CL-05A et PA-CL-05B

Dans l'ensemble, les taux de phosphore sériques ont diminué rapidement au cours des premières semaines de la période d'ajustement posologique et sont demeurés relativement constants par la suite. L'effet réducteur de Velphoro sur le taux de phosphore sérique a été constant tout au long du traitement de 12 mois (voir Figure 1). La dose quotidienne moyenne administrée au cours de la période de 12 mois était de 1 650 mg de fer (3,3 comprimés par jour) pour Velphoro et de 6 960 mg (8,7 comprimés par jour) pour le carbonate de sevelamer.

Figure 1 Moyenne (\pm ÉT) des valeurs absolues et des variations par rapport aux valeurs de départ du phosphore sérique avec le temps chez les patients traités par VELPHORO et chez ceux ayant reçu le carbonate de sevelamer dans le cadre de l'étude 05A et de l'étude de prolongation 05B



Remarques :

- La comparaison de la dose d'entretien administrée de la semaine 24 à la semaine 27 avec la faible dose n'est pas montrée sur la figure.
- *Correspond aux visites de l'étude 05B.

Les variations des paramètres du fer au cours du traitement par Velphoro concordent avec un taux d'absorption minimale du fer. Aucun signal visant l'innocuité n'a été détecté concernant les tests biochimiques et hématologiques ou des concentrations de vitamines.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

Les données issues des études non cliniques usuelles portant sur l'innocuité pharmacologique, la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, le potentiel cancérigène ainsi que la toxicité sur la reproduction et le développement n'ont révélé aucun risque particulier pour l'humain.

Dans le cadre d'une étude menée chez le rat afin d'évaluer la toxicité d'une dose unique administrée par voie orale, la dose d'oxyhydroxyde sucro-ferrique de 1 000 mg de fer/kg, correspondant à environ 25 fois la dose clinique maximale prévue de 40 mg de fer/kg/jour chez l'humain, n'a pas entraîné la mort ni de signes de toxicité.

Dans le cadre des études sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale chez le rat et le chien, des doses pouvant atteindre 12,5 fois (chez le rat) et 10 fois (chez le chien) la dose prévue chez l'humain ont été tolérées pendant 26 et 39 semaines, respectivement. Les données des études toxicocinétiques usuelles n'ont pas été recueillies en raison de l'absence d'absorption significative de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique ou du fer qu'il contient (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Le risque d'accumulation de fer après l'administration de doses répétées a cependant été évalué. Lorsque le fer était distribué à l'extérieur des cellules du système réticulo-endothélial (p. ex. dans les cellules épithéliales ou les hépatocytes), aucun signe de toxicité dans les tissus n'a été observé. En outre, comme la hausse des concentrations de fer dans les organes de stockage du fer (foie, rate, reins) était faible (en général, une hausse du double ou moins), le risque de surcharge en fer et de toxicité chez l'humain est considéré comme faible.

Lors des études sur la toxicité de doses répétées, les marges d'innocuité des doses sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat variaient de cinq fois (calendrier d'administration de 4 semaines) à une fois (calendrier d'administration de 26 semaines) la marge d'innocuité de la dose clinique maximale de 40 mg/kg/jour prévue chez l'humain, alors que chez le chien, elles correspondaient à dix fois cette marge dans le cadre de toutes les études (calendriers d'administration allant jusqu'à 39 semaines). Les marges d'innocuité faibles observées chez des rats sains ayant une phosphatémie et une fonction rénale normales sont peu pertinentes pour la population de patients atteints d'insuffisance rénale terminale et d'hyperphosphatémie à qui le médicament est destiné. De plus, la définition de la DSENO lors des études de toxicité chez le rat était fondée en grande partie sur des indices non spécifiques de toxicité (comme une diminution du gain de poids) et/ou sur des modifications adaptatives observées dans le tractus gastro-intestinal, lesquelles traduisaient la plus grande sensibilité des rongeurs aux modifications induites par le produit d'essai concentré.

Cancérogénicité

Des études de cancérogénicité ont été effectuées chez la souris et le rat. [Des groupes de 60 mâles et 60 femelles de souris CD-1 ont été traités avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique aux doses de 0 (contrôle), 250, 500 ou 1 000 mg de fer/kg/jour pendant deux ans. Aucune preuve convaincante d'un effet cancérogène n'a été observée chez la souris. Une hyperplasie muqueuse avec formation de diverticules et/ou de kystes a été observée dans le côlon et le cæcum des souris après deux ans de traitement, mais cette observation a été considérée comme un effet propre à l'espèce, car aucun diverticule ou kyste n'a été observé dans le cadre des études de longue durée chez le rat ou le chien. Au cours de l'étude de cancérogénicité sur deux ans chez le rat, des groupes de 65 mâles et 65 femelles CrI :CD (SD) rats ont été traités avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique aux doses de 0 (contrôle), 200, 750 ou 2 500 mg de fer/kg/jour. Une incidence accrue (21,9 %) d'adénomes à cellules C de la thyroïde a été observée chez les rats mâles ayant reçu la dose la plus élevée (12,5 fois la dose clinique maximale prévue) 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.

Mutagénicité

Aucun effet mutagène ou génotoxique n'a été observé dans le cadre des études *in vitro* et *in vivo*.

Effet sur la fertilité

Il n'existe aucune donnée relative à l'effet de Velporo sur la fertilité chez l'humain. Dans le cadre des études menées chez l'animal, aucun effet indésirable sur la capacité d'accouplement,

la fertilité et les caractéristiques de la portée n'a été observé après un traitement par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique.

Tératogénicité

Des études non cliniques menées chez l'animal afin d'évaluer la toxicité de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique sur la reproduction et le développement n'ont révélé aucun effet sur les mères à des doses pouvant atteindre 280 mg de fer/kg/jour, ni sur la progéniture à des doses allant jusqu'à 800 mg de fer/kg/jour chez le rat et jusqu'à 100 mg de fer/kg/jour chez le lapin (toxicité maternelle et embryo-fœtale).

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr**VELPHORO**^{MD}

Comprimé à croquer d'oxyhydroxyde sucro-ferrique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Velphoro** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre trouble médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il a de nouveaux renseignements au sujet de **Velphoro**.

Pourquoi Velphoro est-il utilisé?

Pour abaisser les taux de phosphore sérique élevés chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale et sous dialyse.

Comment Velphoro agit-il?

Velphoro abaisse le taux de phosphore dans le sang. Il limite l'absorption dans votre sang du phosphore provenant des aliments que vous mangez.

Quels sont les ingrédients de Velphoro?

Ingrédients médicinaux : oxyhydroxyde sucro-ferrique (un mélange d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire, de sucre, d'amidon de maïs pré-gélatinisé et d'amidon de pomme de terre).
Ingrédients non médicinaux : arôme de petits fruits, dihydrochalcone de néohespéridine, silice (colloïdale et anhydre) et stéarate de magnésium.

Velphoro est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimé à croquer contenant 500 mg de fer (équivalent à 2500 mg d'oxyhydroxyde sucro-ferrique).

Ne prenez pas Velphoro si :

- vous êtes allergique
 - à l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (la substance active de Velphoro) ou
 - à tout autre ingrédient de Velphoro;
- vous avez des antécédents d'accumulation anormale de fer dans votre corps (hémochromatose);
- vous présentez tout autre trouble d'accumulation de fer dans votre corps.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Velphoro, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment dans les cas suivants :

- Si vous présentez des troubles de digestion de certains sucres, comme une intolérance au fructose, une mauvaise absorption du glucose-galactose ou une insuffisance sucrose-isomaltase. Velphoro contient des sucres et de l'amidon qui peuvent, au cours de la digestion, être transformés en glucose, en fructose et en maltose.
- Si vous souffrez de diabète. Un comprimé de Velphoro contient environ 1,4 g de glucides.

- Si vous souffrez d'une inflammation du péritoine, la fine membrane qui tapisse la paroi de l'abdomen et couvre chaque organe (péritonite).
- Si vous souffrez de troubles graves à l'estomac ou au foie.
- Si vous avez subi une intervention chirurgicale majeure à l'estomac ou aux intestins.
- Si vous êtes enceinte, si vous allaitez ou si vous pensez être enceinte ou planifiez de le devenir.

Autres mises en garde à connaître :

- Velphoro peut causer de la diarrhée, qui peut devenir moins fréquente par la suite au cours du traitement.
- Velphoro peut entraîner une coloration noire des selles, qui pourrait masquer un saignement de l'estomac ou des intestins. Si vous présentez des symptômes comme une fatigue croissante et un essoufflement, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé.
- Pendant votre traitement avec Velphoro, votre professionnel de santé surveillera votre taux de phosphore et de fer au moyen d'analyses sanguines. Votre dose de Velphoro pourra être ajustée selon les résultats de ces tests.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits ci-dessous pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Velphoro :

- Alendronate, utilisé pour prévenir et traiter l'ostéoporose (perte osseuse).

Si vous utilisez ce médicament, prenez-le au moins une heure avant Velphoro.

- Doxycycline, un antibiotique.

Si vous utilisez ce médicament, prenez-le au moins une heure avant Velphoro ou au moins deux heures après.

- Lévothyroxine, utilisée pour traiter les taux faibles d'hormones thyroïdiennes.

Si vous utilisez ce médicament, prenez-le au moins une heure avant Velphoro.

Comment prendre Velphoro :

- Prenez toujours ce médicament exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.
- Velphoro est un comprimé à croquer. Il NE faut PAS avaler le comprimé entier sans l'avoir préalablement mâché. Le comprimé peut être écrasé en petits morceaux si vous trouvez qu'il est plus facile à mâcher et à avaler ainsi.
- Prenez toujours Velphoro pendant les repas. Le nombre total de comprimés par jour doit être réparti entre les trois repas principaux de la journée. Par exemple :
 - Si vous prenez trois comprimés par jour, prenez un comprimé à chaque repas (déjeuner, dîner et souper).
 - Si vous prenez quatre comprimés par jour, prenez deux comprimés avec votre repas principal et un comprimé avec chacun des repas restants.

Dose habituelle :

- Dose de départ habituelle :
 - Trois comprimés (1 500 mg) par jour.
 - Prenez un comprimé (500 mg) avec chaque repas (déjeuner, dîner et souper).
- Votre professionnel de la santé surveillera la quantité de phosphore dans votre sang au moyen d'analyses sanguines régulières. Votre dose pourra être ajustée jusqu'à ce qu'un taux de phosphore sanguin acceptable soit atteint.
- La dose maximale recommandée est de six comprimés (3 000 mg) par jour.

Surdosage :

Si vous croyez que vous ou une personne dont vous prenez soin avez pris trop de Velphoro, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose de Velphoro, sautez cette dose et prenez la dose suivante au moment habituel.
- Ne prenez pas de dose en double pendant un repas pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Velphoro?

En prenant Velphoro, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Très courants (plus de 1 personne sur 10) :

- selles noires
- diarrhée (survenant généralement tôt au début du traitement et diminuant par la suite)

Courants (jusqu'à 1 personne sur 10) :

- mal de cœur (nausées)
- constipation
- vomissements
- indigestion
- douleurs gastriques et intestinales
- gaz

Rares (jusqu'à 1 personne sur 100) :

- ballonnements (gonflement de l'abdomen)
- inflammation de l'estomac
- gêne abdominale
- difficulté à avaler
- reflux gastro-œsophagien pathologique (acide remontant de l'estomac dans l'œsophage)
- coloration anormale de la langue
- taches sur les dents
- taux trop élevés ou trop faibles de calcium dans le sang lors des tests
- fatigue
- démangeaisons, éruption cutanée
- maux de tête
- essoufflement

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT Douleur abdominale		√	
RARE Occlusion intestinale et/ou lésions : gêne abdominale, ballonnements, crampes, difficulté à évacuer les selles, constipation, nausées/vomissements survenant après les repas, éructation excessive, selles de couleur noire	√		
Réactions allergiques : éruption cutanée, gonflement du visage ou de la bouche, difficulté à respirer	√		
Dysphagie : difficulté à déglutir, problèmes avec votre œsophage	√		

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- En visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- En téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez Velporo à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- Conservez Velporo dans son emballage d'origine et gardez le flacon hermétiquement

- fermé afin de protéger le médicament de l'humidité.
- Vous pouvez utiliser les comprimés à croquer jusqu'à 90 jours après avoir ouvert le flacon.
 - N'utilisez pas ce médicament après la date indiquée à côté de « EXP » sur la boîte ou le flacon. La date d'expiration du médicament correspond au dernier jour du mois.
 - Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées et les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de la santé comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribuent à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Velphoro, vous pouvez :

- vous adresser à votre professionnel de la santé;
- lire l'intégralité de la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les présents renseignements pour les patients sur le médicament en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en téléphonant au 1-877-341-9245.

Le présent dépliant a été rédigé par Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.

Dernière révision : 30 août 2021