



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velphoro® 500 mg Kautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kautablette enthält 500 mg Eisen als Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch, auch als *Sucroferri Oxyhydroxide* bezeichnet.

Der Wirkstoff Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch enthält 750 mg Sucrose (Saccharose) und 700 mg Stärke (Kartoffelstärke und vorverkleisterte Stärke (Mais)) pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

Braune, runde Tabletten mit der Prägung PA500 auf einer Seite. Die Tabletten haben einen Durchmesser von 20 mm bei einer Dicke von 6,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) eingesetzt, die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen.

Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4–5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.

Velphoro sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Calcium-Präparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ oder einem seiner Analoge oder Kalzimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Startdosis für Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Die empfohlene Startdosis ist 1.500 mg Eisen pro Tag (3 Tabletten), aufgeteilt über die Mahlzeiten des Tages.

Titrierung und Erhaltung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre)

Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch -Dosis alle 2–4 Wochen in Schritten von 500 mg Eisen pro Tag (1 Tablette) nach oben oder unten titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphatspiegel weiterhin regelmäßig überwacht werden.

In der klinischen Praxis findet die Behandlung auf Grundlage des Bedarfs zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels statt, wobei Patienten, die auf Velphoro ansprechen, für gewöhnlich den optimalen Serumphosphatspiegel mit einer täglichen Dosis

von 1.500 bis 2.000 mg Eisen (3 bis 4 Tabletten) erreichen.

Wenn die Einnahme einer oder mehrerer Dosen vergessen wurde, sollte die normale Dosis des Arzneimittels wie gewohnt mit der nächsten Mahlzeit eingenommen werden.

Tolerierte tägliche Höchstdosis für Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Die empfohlene Höchstdosis ist 3.000 mg Eisen (6 Tabletten).

Startdosis, Titrierung und Erhaltung bei Kindern (2 bis < 12 Jahre)

Velphoro ist auch in Beuteln als 125 mg Pulver zum Einnehmen für die Anwendung bei Kindern von 2 bis < 12 Jahren erhältlich. Die Wahl der Darreichungsform hängt von Alter, Präferenz, Charakteristika und Therapietreue (Compliance) des Patienten ab. Beim Wechsel der Darreichungsform sollte dieselbe empfohlene Dosis angewendet werden. Die empfohlenen Startdosen und Dosistitrationen von Velphoro für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren sind in Tabelle 1 angegeben.

Siehe Tabelle 1

Patienten von 2 bis < 6 Jahren sollte das Pulver zum Einnehmen verabreicht werden, da Kautabletten für diese Altersgruppe nicht geeignet sind.

Patienten von 6 bis < 12 Jahren können statt dem Velphoro Pulver zum Einnehmen oder in Kombination damit Velphoro Kautabletten verschrieben werden, falls die tägliche Dosis 1.000 mg Eisen (2 Kautabletten) oder mehr beträgt.

Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch -Dosis einmal alle 2 Wochen durch Anpassung der täglichen Dosis gemäß Tabelle 1 nach oben oder unten titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphatspiegel weiterhin regelmäßig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche (< 2 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Velphoro bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen CKD-Patienten eingesetzt, die sich einer HD oder einer PD unterziehen. Es liegen keine klinischen Daten für Patienten vor, bei denen eine eingeschränkte Nierenfunktion im Frühstadium vorliegt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wurden von einer Teilnahme an klinischen Studien zum Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch ausgeschlossen. Es wurden jedoch keine Anzeichen für Leberfunktionsstörungen oder eine wesentliche Veränderung der Leberenzyme in den klinischen Studien zum Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch beobachtet. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Velphoro wurde an mehr als 248 älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) in der vorgesehenen Dosierung angewendet. Von der Gesamtzahl der Patienten in klinischen Studien mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch waren 29,7 % im Alter von 65 Jahren und älter und 8,7 % waren 75 Jahre und älter. In diesen Studien wurden keine besonderen Richtlinien für die Dosis und Gabe angewendet, und es lagen keine wesentlichen Bedenken hinsichtlich der Dosierungspläne vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Velphoro ist eine Kautablette, die mit den Mahlzeiten eingenommen werden muss. Um die Phosphatabsorption aus der Nahrung zu erhöhen, sollte die Tagesdosis über die Mahlzeiten des Tages verteilt werden. Die Patienten müssen nicht mehr Flüssigkeit trinken als sonst üblich und sollten die verordnete Diät einhalten. Die Tabletten müssen zerkaut oder zerkleinert werden. Die Tabletten dürfen nicht als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hämochromatose oder sonstige Eisenüberladungskrankheiten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Peritonitis, Erkrankungen des Magens und der Leber und gastrointestinale Operationen

Patienten, bei denen kürzlich (innerhalb der letzten 3 Monate) Peritonitis oder schwere gastrische oder hepatische Störungen festgestellt wurden und Patienten, die sich größeren gastrointestinalen Operationen unterzogen haben, wurden in der klinischen Studie zu Velphoro nicht berücksichtigt. Die Behandlung mit Velphoro sollte bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden.

Tabelle 1 Empfohlene Startdosen und Dosistitrationen bei Kindern von 2 bis < 12 Jahren

Patientenalter (in Jahren)	Tägliche Startdosis	Dosissteigerungen oder --verringerungen	Empfohlene tägliche Höchstdosis
≥ 2 bis < 6	500 mg	125 mg oder 250 mg	1.250 mg
≥ 6 bis < 9	750 mg	125, 250 oder 375 mg	2.500 mg
≥ 9 bis < 12	1.000 mg	250 oder 500 mg	3.000 mg

Verfärbter Stuhl

Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch kann verfärbten (schwarzen) Stuhl verursachen. Verfärbter (schwarzer) Stuhl kann optisch eine gastrointestinale Blutung verdecken (siehe Abschnitt 4.5).

Informationen über Sucrose (Saccharose) und Stärke (Kohlenhydrate)

Velphoro enthält Sucrose (Saccharose). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Es kann schädlich für die Zähne sein.

Velphoro enthält Kartoffelstärke und vorverkleisterte Stärke aus Mais. Patienten mit Diabetes sollten beachten, dass eine Tablette Velphoro etwa 1,4 g Kohlenhydrate (entsprechend 0,116 Broteinheiten) entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Velphoro wird fast nicht aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Wenngleich das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gering erscheint, sollten im Fall einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln mit engem therapeutischen Fenster bei Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Velphoro oder dem begleitenden Arzneimittel klinische Wirkung und unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Alternativ sollte der Arzt eine Messung der Blutspiegel in Erwägung ziehen. Bei Gabe eines Arzneimittels, das bereits bekannte Wechselwirkungen mit Eisen hat (wie Alendronat und Doxycyclin) oder das allein auf Grundlage von *In-vitro*-Studien die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch besteht, wie Levothyroxin, sollte das betreffende Arzneimittel mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Velphoro angewendet werden.

In-vitro-Studien mit den folgenden Wirkstoffen zeigten keine relevanten Wechselwirkungen: Acetylsalicylsäure, Cephalexin, Cincalcet, Ciprofloxacin, Clopidogrel, Enalapril, Hydrochlorothiazid, Metformin, Metoprolol, Nifedipin, Pioglitazon und Chinidin.

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei gesunden Probanden durchgeführt. Sie wurden mit gesunden männlichen und weiblichen Probanden mit Losartan, Furosemid, Digoxin, Warfarin und Omeprazol durchgeführt. Eine gleichzeitige Gabe von Velphoro beeinflusste die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel nicht, wie anhand der Fläche unter der Kurve (AUC) gemessen wurde.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch sich nicht auf die lipid-senkende Wirkung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Atorvastatin und Simvastatin) auswirkt. Weiterhin konnte in Post-Hoc-Analysen von klinischen Studien kein Einfluss von Velphoro auf den iPTH-mindernden Effekt von oralen Vitamin D-Analoga gezeigt werden. Der Vitamin D-

sowie der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Spiegel blieben unverändert.

Velphoro hat keine Auswirkungen auf Okkultbluttests auf Guajak-Basis (Hämokult) oder auf immunologische Okkultbluttests (iColo Rectal und Hexagon Obti).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten für die Verwendung von Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch in der Schwangerschaft vor.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität zeigten keine Risiken in Bezug auf Schwangerschaft, Embryonal- und Fötusentwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch sollte bei schwangeren Frauen nur bei eindeutigen Bedarf und nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden.

Stillzeit

Zur Anwendung von Velphoro bei stillenden Frauen liegen keine klinischen Daten vor. Die minimale Absorption des Eisens aus diesem Arzneimittel (siehe Abschnitt 5.2) macht eine Ausscheidung von Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch über die Muttermilch unwahrscheinlich. Bei der Entscheidung, ob weiter gestillt oder die *Sucroferic-Oxyhydroxide*-Therapie fortgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Velphoro-Therapie für die Mutter abzuwägen.

Fertilität

Es gibt keine Daten zu den Auswirkungen von Velphoro auf die Fertilität beim Menschen. In tierexperimentellen Studien wurden nach der Behandlung mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch keine negativen Auswirkungen auf die Paa-

rungsleistung, die Fertilität und die Wurfparameter festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Velphoro hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das aktuelle Sicherheitsprofil von Velphoro basiert auf insgesamt 778 Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen, und 57 Patienten, die sich einer Peritonealdialyse unterzogen, und die über einen Zeitraum von bis zu 55 Wochen eine Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch-Behandlung erhielten.

In diesen klinischen Studien hatten während der Behandlung mit Velphoro ungefähr 43 % der Patienten mindestens eine Nebenwirkung, wobei 0,36 % der Nebenwirkungen als schwerwiegend gemeldet wurden. Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien berichtet wurden, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhö und verfärbter Stuhl (sehr häufig). Die überwiegende Mehrheit dieser Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts trat zu Anfang der Behandlung auf und ließ bei fortgesetzter Dosierung mit der Zeit nach. Es wurden keine dosisabhängigen Entwicklungen im Nebenwirkungsprofil von Velphoro beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Velphoro bei einer Dosierung von 250 mg Eisen/Tag bis 3.000 mg Eisen/Tag bei diesen Patienten auftraten (n = 835), sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2 In klinischen Studien festgestellte Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperkalzämie Hypokalzämie
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe
Störungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö* Stuhlverfärbung	Übelkeit Verstopfung Erbrechen Dyspepsie Abdominalschmerzen Flatulenz Zahnverfärbung	Abdominale Distension Gastritis Abdominale Beschwerden Dysphagie Gastroösophageale Refluxkrankheit (GORD) Verfärbung der Zunge
Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus Hautausschlag
Allgemeine Beschwerden und Störungen an der Verabreichungsstelle		Anormaler Geschmack des Arzneimittels	Ermüdung



Die Melderaten sind wie folgt festgelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

* Diarrhö

Diarrhö trat in klinischen Studien bei 11,6 % aller Patienten auf. In der Langzeitstudie über einen Zeitraum von 55 Wochen war die Mehrheit dieser Nebenwirkungen in Form von Diarrhö-Ereignissen vorübergehend, trat frühzeitig nach Einleitung der Behandlung auf und führte lediglich bei 3,1 % der Patienten zu einem Behandlungsabbruch.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil von Velphoro bei Kindern und Jugendlichen (2 bis < 18 Jahre) mit dem von Erwachsenen vergleichbar. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Störungen des Gastrointestinaltrakts, einschließlich Diarrhö (sehr häufig, 16,7 %), Erbrechen (häufig, 6,1 %), Gastritis (häufig, 3,0 %) und Stuhlverfärbung (häufig, 3,0 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de
 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle einer Überdosierung von Velphoro (z.B. Hypophosphatämie) sollten entsprechend der gängigen klinischen Standardpraxis behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle übrigen therapeutischen Mittel; Mittel zur Behandlung von Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie, ATC-Code: V03AE05

Wirkmechanismus

Velphoro enthält eine Mischung aus vielkernigem Eisen(III)-hydroxid-oxid (pn-FeOOH), Sucrose (Saccharose) und Stärken. Die Phosphatbindung erfolgt mittels Ligandenaustausch zwischen Hydroxygruppen und/oder Wasser und den Phosphationen über den physiologischen pH-Bereich des Gastrointestinaltrakts.

Der Serumphosphatspiegel wird aufgrund der verringerten Phosphatabsorption aus der Nahrung gesenkt.

Klinische Wirksamkeit

Es wurde eine klinische Phase-III-Studie an Patienten mit CKD durchgeführt, die sich einer Dialyse unterzogen, um die Unbe-

denklichkeit und Wirksamkeit von Velphoro an dieser Population zu untersuchen. Es handelte sich um eine randomisierte, Open-Label, aktiv kontrollierte (Sevelamercarbonat) Parallelgruppenstudie mit einer Dauer von bis zu 55 Wochen. Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie (Serumphosphatspiegel $\geq 1,94$ mmol/l) wurden mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch behandelt, wobei die Startdosis bei 1.000 mg Eisen/Tag lag, gefolgt von einer 8-wöchigen Titrationsdauer. Nach 12 Wochen wurde die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Sevelamercarbonat ermittelt. Die Probanden erhielten zwischen Woche 12 und Woche 55 weiterhin ihre Studienmedikation. Aus Gründen der Verträglichkeit und Wirksamkeit war zwischen Woche 12 und Woche 24 eine Dosistitration zulässig. Die Behandlung von Patiententeilpopulationen zwischen Woche 24 und Woche 27 mit der Erhaltungsdosis Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch (1.000 bis 3.000 mg Eisen/Tag) oder einer niedrigen Dosis Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch (250 mg Eisen/Tag) bewies die Überlegenheit der Erhaltungsdosis.

In der 05A-Studie wurden 1.055 Patienten, die sich einer Hämodialyse (N = 968) oder Peritonealdialyse (N = 87) unterzogen, mit einem Serumphosphatspiegel von $\geq 1,94$ mmol/l nach einer 2–4-wöchigen Phosphatbinder-Auswaschphase randomisiert und für 24 Wochen entweder mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch mit einer Startdosis von 1.000 mg Eisen/Tag (N = 707), oder einer aktiven Kontrolle (Sevelamercarbonat, N = 348) behandelt. Am Ende von Woche 24 wurden 93 Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen und deren Serumphosphatspiegel im ersten Teil der Studie mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch gut eingestellt war ($< 1,78$ mmol/l), erneut randomisiert, um die Behandlung entweder mit ihrer jeweiligen Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch-Erhaltungsdosis aus Woche 24 (N = 44) oder einer nicht wirksamen Niedrigdosiskontrolle von 250 mg Eisen/Tag (N = 49) für weitere drei Wochen fortzusetzen.

Nach Abschluss der 05A-Studie wurden 658 Patienten (597 Hämodialyse- und 61 Peritonealdialyse Patienten) in einer 28-wöchigen Verlängerungsstudie (05B-Studie) je nach ihrer ursprünglichen Randomisierung entweder mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch (N = 391) oder mit Sevelamercarbonat (N = 267) behandelt.

Der mittlere Serumphosphatspiegel lag zum Behandlungsbeginn bei 2,5 mmol/l und sank mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch in Woche 12 auf 1,8 mmol/l (Reduktion um 0,7 mmol/l). Der entsprechende Serumphosphatspiegel für Sevelamercarbonat lag zum Behandlungsbeginn bei 2,4 mmol/l und in Woche 12 bei 1,7 mmol/l (Reduktion um 0,7 mmol/l).

Die Reduktion des Serumphosphatspiegels wurde über 55 Wochen aufrechterhalten. Sowohl die Serumphosphatspiegel als auch die Spiegel von Calciumphosphatpräparaten

wurden aufgrund der verringerten Phosphatabsorption aus der Nahrung gesenkt.

Die Ansprechraten, definiert als der Anteil der Probanden, die Serumphosphatspiegel im empfohlenen Bereich der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) erzielten, betrugen für Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch bzw. Sevelamercarbonat 45,3 % bzw. 59,1 % in Woche 12 und 51,9 % bzw. 55,2 % in Woche 52.

Die mittlere Tagesdosis Velphoro während der Behandlungsdauer von 55 Wochen lag bei 1.650 mg Eisen, die mittlere Tagesdosis Sevelamercarbonat bei 6.960 mg.

Daten nach der Zulassung

Es wurde eine prospektive, nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (VERIFIE) durchgeführt, in der die kurz- und langfristige (bis zu 36 Monate) Sicherheit und Wirksamkeit von Velphoro bei erwachsenen Patienten beurteilt wurde, die sich einer Hämodialyse (N = 1.198) oder einer Peritonealdialyse (N = 160) unterzogen und die im Rahmen der routinemäßigen klinischen Praxis über einen Zeitraum von 12 bis 36 Monaten nachbeobachtet wurden (Sicherheitsanalyseset, N = 1.365). Während der Studie wurden 45 % (N = 618) dieser Patienten gleichzeitig mit einem anderen/anderen Phosphatbinder/n als Velphoro behandelt.

Die am häufigsten auftretenden ADRs im Sicherheitsanalyseset waren Diarrhö und verfarbter Stuhl und wurden von 14 % (N = 194) Patienten bzw. 9 % (N = 128) Patienten berichtet. Die Inzidenz der Diarrhö war in der ersten Woche am höchsten und ließ bei fortgesetzter Behandlung nach. Bei den meisten Patienten trat nur eine leichte bis mäßig starke Diarrhö auf, die bei der Mehrheit der Patienten innerhalb von 2 Wochen wieder abklang. Verfärbter (schwarzer) Stuhl ist bei einer oral verabreichten eisenhaltigen Verbindung zu erwarten und kann gastrointestinale Blutungen verbergen. Bei 4 der 40 dokumentierten begleitenden Gastrointestinalblutungen wurde von einer Velphoro-bezogenen Stuhlverfärbung berichtet, die zu einer nicht signifikanten Verzögerung der Diagnose der Gastrointestinalblutung geführt hatte, ohne dass die Gesundheit des Patienten dadurch beeinträchtigt wurde. In den übrigen Fällen wurde von keiner Verzögerung der Diagnose der Gastrointestinalblutung berichtet.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Wirksamkeit von Velphoro in der Praxis (d.h. auch unter gleichzeitiger Anwendung anderer Phosphatbinder bei 45 % der Patienten) der in der klinischen Phase-3-Studie beobachteten Wirksamkeit entsprach.

Kinder und Jugendliche

Eine klinische Open-Label-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Velphoro bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD und Hyperphosphatämie (CKD-Stufen 4–5 (definiert als glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) oder mit dialysepflichtiger CKD). Fünfundachtzig Probanden wurden randomisiert, davon bekamen 66 Velphoro und 19 Calciumace-



tat (aktiver Kontrollarm) für eine 10-wöchige Dosistitration (Stufe 1), gefolgt von einer 24-wöchigen Sicherheitserweiterung (Stufe 2). Die meisten Patienten waren ≥ 12 Jahre (66%). Achtzig Prozent der Patienten waren dialysepflichtige CKD-Patienten (67 % Hämodialyse und 13 % Peritonealdialyse) und 20 % nicht dialysepflichtige CKD-Patienten.

Die geringe Differenz bei der Reduzierung des mittleren Serumphosphatspiegels vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Stufe 1 in der Velphoro-Gruppe (N = 65) war statistisch nicht signifikant, mit $-0,120$ (0,081) mmol/l (95 % KI: $-0,282$; $0,043$). Dies wurde auf Basis der Mixed-Model-Berechnungen mit Echtdaten, welche einen Mittelwert von $2,08$ mmol/l bei Behandlungsbeginn und von $1,91$ mmol/l am Ende der Stufe 1 zeigten (Reduzierung um $0,17$ mmol/l), errechnet. Die Wirkung blieb in Stufe 2 erhalten, obwohl im zeitlichen Verlauf gewisse Schwankungen in der mittleren Wirkung beobachtet wurden ($0,099$ ($0,198$) mmol/l (95 % KI: $-0,306$; $0,504$)).

Der prozentuale Anteil an Probanden mit Serumphosphatspiegeln im Normalbereich stieg von 37 % bei Behandlungsbeginn auf 61 % am Ende der Stufe 1 und betrug 58 % am Ende der Stufe 2, wodurch die nachhaltige phosphorsenkende Wirkung von Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch belegt ist. Bei den Probanden, deren Serumphosphat bei Behandlungsbeginn über den altersgerechten Normwerten lag (N = 40), zeigten die Serumphosphatspiegel einen statistisch signifikanten Rückgang vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Stufe 1, mit einer Veränderung der LS-Mittelwerte (SE) von $-0,87$ ($0,30$) mg/dl (95 % KI: $-1,47$; $-0,27$; $p = 0,006$).

Das Sicherheitsprofil von Velphoro bei Kindern und Jugendlichen war im Allgemeinen mit dem zuvor bei erwachsenen Patienten beobachteten Sicherheitsprofil vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Velphoro wirkt, indem Phosphat im Gastrointestinaltrakt gebunden wird, so dass die Serumkonzentration für die Wirksamkeit nicht relevant ist. Aufgrund der Unlöslichkeit und der Abbaueigenschaften von Velphoro können keine klassischen pharmakokinetischen Untersuchungen, wie die Bestimmung des Verteilungsvolumens, Fläche unter der Kurve, durchschnittliche Verweilzeit etc., durchgeführt werden.

In zwei Phase-I-Studien wurde festgestellt, dass bei gesunden Probanden die potentielle Eisenmehraufnahme minimal ist und keine dosisabhängigen Wirkungen auftraten.

Resorption

Der aktive Bestandteil von Velphoro, pn-FeOOH, ist praktisch unlöslich und wird daher nicht absorbiert. Seine Abbauprodukte, mononukleare Eisen-Spezies, können jedoch über die Oberfläche von pn-FeOOH freigesetzt und absorbiert werden.

Die Studien zur absoluten Absorption beim Menschen wurden nicht durchgeführt. Prä-

klinische Studien bei mehreren Spezies (Ratten und Hunde) zeigten, dass die systemische Absorption sehr gering ist (≤ 1 % der angewendeten Dosis).

Die Eisenaufnahme aus radioaktiv markiertem Velphoro-Wirkstoff, 2.000 mg Eisen an einem Tag, wurde bei 16 CKD-Patienten (8 prädialytische und 8 hämodialytische Patienten) und 8 gesunden Probanden mit niedrigen Eisenspeichen (Serumferritin < 100 mg/l) untersucht. Bei gesunden Probanden betrug am Tag 21 die mediane Aufnahme von radioaktiv markiertem Eisen im Blut $0,43$ % (Bereich $0,16$ – $1,25$ %), bei Prädialyse-Patienten $0,06$ % (Bereich $0,008$ – $0,44$ %) und bei Hämodialyse-Patienten $0,02$ % (Bereich 0 – $0,04$ %). Die Blutkonzentrationen des radioaktiv markierten Eisens waren sehr gering und auf die Erythrozyten beschränkt.

Verteilung

Die Studien zur Verteilung beim Menschen wurden nicht durchgeführt. Präklinische Studien bei mehreren Spezies (Ratten und Hunde) zeigten, dass pn-FeOOH aus dem Plasma in die Leber, die Milz und das Knochenmark verteilt und durch Einbindung in die roten Blutkörperchen verwertet wird.

Bei Patienten wird erwartet, dass das resorbierte Eisen ebenfalls an die Zielorgane, d. h. Leber, Milz und Knochenmark abgegeben und zur Einbindung in die roten Blutkörperchen verwertet wird.

Biotransformation

Der aktive Bestandteil von Velphoro, pn-FeOOH, wird nicht metabolisiert. Das Abbauprodukt von Velphoro, mononukleares Eisen-Spezies, kann jedoch über die Oberfläche von vielkernigem Eisen(III)-hydroxid-oxid freigesetzt und absorbiert werden. Klinische Studien haben bewiesen, dass die systemische Absorption von Eisen, das von Velphoro stammt, gering ist.

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass die Sucrose (Saccharose)- und Stärkekomponenten des Wirkstoffs zu Glucose und Fructose bzw. Maltose und Glucose verdaut werden können. Diese Verbindungen werden vom Blut absorbiert.

Elimination

Bei tierexperimentellen Studien an Ratten und Hunden, denen der ^{59}Fe -Velphoro Wirkstoff oral gegeben wurde, wurde in den Exkrementen, nicht jedoch im Urin, radioaktiv markiertes Eisen nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Auswirkungen, die in Toxizitätsstudien zur embryo-fetalen Entwicklung in Kaninchen beobachtet wurden (Skelettabweichungen und unvollständige Knochenbildung) betreffen überschüssige pharmakodynamische Effekte und sind wahrscheinlich nicht relevant für den Patienten. Sonstige Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Studien zur Karzinogenität wurden an Mäusen und Ratten durchgeführt. Eine karzinogene Wirkung bei Mäusen konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden. Nach zweijähriger Behandlung wurde in Dickdarm und Blinddarm von Mäusen Schleimhauthyperplasien mit Divertikel-/Zystenbildung beobachtet; dies wurde allerdings als speziesspezifischer Effekt angesehen, da in Langzeitstudien bei Ratten oder Hunden keine Divertikel/Zysten auftraten. Bei Ratten gab es eine leicht erhöhte Inzidenz benignen C-Zell-Adenome in den Schilddrüsen von Männchen, die Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch in der Höchstdosis erhalten hatten. Es besteht die Ansicht, dass dies am wahrscheinlichsten eine adaptive Reaktion auf die pharmakologische Wirkung des Arzneimittels darstellt, die keine klinische Relevanz hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Waldbeeren-Aroma
Neohesperidindihydrochalcon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 90 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen und Folien-Induktionsversiegelung, gefüllt mit einem Molekularsieb-Trocknungsmittel und Watte. Packungsgrößen zu 30 oder 90 Kautabletten.

Kindergesicherte perforierte Aluminium/Aluminium-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit je 6 Kautabletten in jeder Blisterpackung. Packungsgrößen zu 30×1 oder Bündelpackungen zu 90 (3 Packungen mit 30×1) Kautabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. August 2014
Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 25. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt