

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Velphoro 500 mg tablete za žvakanje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje sadrži saharoželjezov(III) oksihidroksid u količini koja odgovara količini od 500 mg željeza. Saharoželjezov(III) oksihidroksid sadržan u jednoj tableti sastoji se od polinuklearnog željezovog(III) oksihidroksida (koji sadrži 500 mg željeza), 750 mg saharoze i 700 mg škrobova (krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Smeđe, okrugle, tablete s utisnutim znakom PA500 na jednoj strani. Tablete imaju promjer od 20 mm i debljinu 6,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Velphoro je indiciran za kontrolu razine fosfora u serumu u odraslih bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (KBB) na hemodijalizi (HD) ili peritonealnoj dijalizi (PD).

Velphoro je indiciran za kontrolu razina fosfora u serumu u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 i više godina koji imaju kroničnu bolest bubrega (KBB) 4. i 5. stupnja (definirano brzinom glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²) ili KBB na dijalizi.

Velphoro treba primjenjivati u sklopu višestrukog terapijskog pristupa, koji može obuhvaćati nadomjestak kalcija, 1,25-dihidroksi vitamin D₃ ili neki od njegovih analoga, ili kalcimimetike za kontrolu razvoja bubrežne osteodistrofije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna doza za odrasle i adolescente (≥ 12 godina)

Preporučena početna doza iznosi 1500 mg željeza (3 tablete) na dan, podijeljeno po obrocima tijekom dana.

Titracija i održavanje za odrasle i adolescente (≥ 12 godina)

Razine fosfora u serumu moraju se pratiti, a dozu saharoželjezova(III) oksihidroksida treba titrirati naviše ili naniže u koracima od 500 mg željeza (1 tableta) na dan, svaka 2 – 4 tjedna, dok se ne postigne zadovoljavajuća razina fosfora u serumu, uz redovito praćenje nakon toga.

U kliničkoj praksi liječenje će se temeljiti na potrebi za kontrolom razine fosfora u serumu, premda bolesnici koji reagiraju na terapiju lijekom Velphoro obično postižu optimalne razine fosfora u serumu pri dozama od 1500 – 2000 mg željeza na dan (3 do 4 tablete).

Ako se propusti jedna ili više doza, uobičajenu dozu lijeka treba nastaviti uz sljedeći obrok.

Maksimalna tolerirana dnevna doza za odrasle i adolescente (≥ 12 godina)
Maksimalna preporučena doza je 3000 mg željeza (6 tableta) na dan.

Početna doza, titracija i održavanje za pedijatrijske bolesnike (2 do < 12 godina)
Velphoro je dostupan i kao 125 mg oralni prašak u vrećici za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina. Odabir formulacije ovisi o bolesnikovoj dobi, preferencijama, karakteristikama i pridržavanju uputa. Pri prelasku s jedne formulacije na drugu potrebno je upotrebljavati istu preporučenu dozu. Preporučene početne doze i titracije doza lijeka Velphoro za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1 Preporučene početne doze i titracije doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina

Dob bolesnika (godine)	Početna dnevna doza	Povećanje ili smanjenje doze	Maksimalna preporučena dnevna doza
≥ 2 do < 6	500 mg	125 ili 250 mg	1250 mg
≥ 6 do < 9	750 mg	125, 250 ili 375 mg	2500 mg
≥ 9 do < 12	1000 mg	250 ili 500 mg	3000 mg

Bolesnicima u dobi od 2 do < 6 godina potrebno je davati oralni prašak jer formulacija tablete za žvakanje nije primjerena za tu dobnu skupinu.

Bolesnicima u dobi od 6 do < 12 godina mogu se propisati tablete za žvakanje ili kombinacija tableta i oralnog praška Velphoro ako je dnevna doza 1000 mg željeza (2 tablete za žvakanje) ili više

Razine fosfora u serumu moraju se pratiti, a dozu saharoželjezovog(III) oksihidroksida treba titrirati naviše ili naniže prilagodbom dnevne doze u navedenim koracima svaka 2 – 4 tjedna, dok se ne postigne zadovoljavajuća razina fosfora u serumu, uz redovito praćenje nakon toga.

Pedijatrijska populacija <2 godine

Sigurnost i djelotvornost lijeka Velphoro u djece mlađe od 2 godine još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega

Velphoro je indiciran za kontrolu razina fosfora u serumu u odraslih bolesnika s kroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi. Nema dostupnih kliničkih podataka za primjenu u bolesnika s ranijim stadijima oštećenja funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre bili su isključeni iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima sa saharoželjezovim(III) oksihidroksidom. Međutim, u kliničkim ispitivanjima sa saharoželjezovim(III) oksihidroksidom nisu primijećeni dokazi o oštećenju funkcije jetre ili znatnim promjenama jetrenih enzima. Vidjeti daljnje informacije u dijelu 4.4.

Starija populacija (≥ 65 godina starosti)

Velphoro je primijenjen u više od 248 starijih osoba (≥ 65 godina starosti), u skladu s odobrenim režimom doziranja. Od ukupnog broja ispitanika u kliničkim ispitivanjima saharoželjezova(III) oksihidroksida, njih 29,7% bilo je u dobi od 65 godina i više, dok ih je 8,7% bilo u dobi od 75 godina i više. U tim ispitivanjima na starije se osobe nisu primjenjivale nikakve posebne smjernice za doziranje i primjenu, a rasporedi doziranja nisu bili povezani ni sa kakvim značajnim problemima.

Način primjene

Peroralna primjena.

Velphoro je tableta za žvakanje koja se mora uzimati uz obroke. Kako bi se povećala adsorpcija fosfata iz prehrane, ukupna dnevna doza treba se podijeliti po obrocima tijekom dana. Bolesnici ne moraju piti više tekućine nego inače i trebaju se pridržavati propisanih dijeta. Tablete se moraju prožvakati ili zdrobiti, ne smiju se progutati cijele.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hemokromatoza ili bilo koji drugi poremećaj nakupljanja željeza.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Peritonitis, želučani i jetreni poremećaji i operativni zahvati na probavnom sustavu

Bolesnici s nedavnom anamnezom peritonitisa (unazad 3 mjeseca), značajnih želučanih ili jetrenih poremećaja i bolesnici koji su imali veći operativni zahvat na probavnom sustavu nisu bili uključeni u klinička ispitivanja s lijekom Velphoro. Liječenje lijekom Velphoro u takvih bolesnika treba primjenjivati samo nakon pažljive procjene koristi/rizika.

Promijenjena boje stolice

Saharoželjezov(III) oksihidroksid može uzrokovati promijenjenu (crnu) boju stolice. Promijenjena (crna) boja stolice može vizualno prikriti krvarenje u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.5).

Informacije o saharozu i škrobovima (ugljikohidrati)

Velphoro sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Može štetiti zubima.

Velphoro sadrži krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob. Bolesnici s dijabetesom trebaju imati na umu da jedna tableta lijeka Velphoro sadrži približno 1,4 g ugljikohidrata (odgovara 0,116 zamjenskih jedinica kruha).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Velphoro se gotovo ne apsorbira iz probavnog sustava. Iako je potencijal za interakcije s drugim lijekovima nizak, pri istodobnom liječenju lijekovima s uskom terapijskom širinom, na početku liječenja ili kod prilagodbe doze lijeka Velphoro ili istodobno primijenjenog lijeka, potrebno je pratiti klinički učinak i nuspojave ili liječnik treba razmotriti mjerenje razina u krvi. Kod primjene bilo kojeg lijeka za koji je poznato da stupa u interakciju sa željezom (kao što su alendronat i doksiciklin) ili ima potencijal za interakciju sa saharoželjezovim(III) oksihidroksidom samo na temelju *in vitro* ispitivanja, kao što je levotiroksin, lijek treba primijeniti najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon primjene lijeka Velphoro.

In vitro ispitivanja sa sljedećim djelatnim tvarima nisu pokazala nikakve značajne interakcije: acetilsalicilatna kiselina, cefaleksin, cinakalcet, ciprofloksacin, klopidogrel, enalapril, hidroklorotiazid, metformin, metoprolol, nifedipin, pioglitazon i kinidin.

Ispitivanja interakcija provedena su samo na zdravim dobrovoljcima. Ova ispitivanja provedena su na zdravim ljudskim muškim i ženskim ispitanicima s losartanom, furosemidom, digoksinom, varfarinom i omeprazolom. Istodobna primjena lijeka Velphoro nije utjecala na bioraspoloživost tih lijekova, mjereno površinom ispod krivulje (AUC).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da saharoželjezov(III) oksihidroksid ne utječe na učinke snižavanja razine lipida inhibitora HMG-CoA (npr. atorvastatin i simvastatin). Osim toga, *post-hoc* analize iz kliničkih ispitivanja pokazale su da Velphoro ne utječe na učinak oralnih analoga vitamina D na snižavanje intaktnog paratireoidnog hormona (iPTH). Razine vitamina D i 1,25-dihidroksi vitamina D ostale su nepromijenjene.

Velphoro ne utječe na testove okultnog krvarenja u stolici: gvajak-test (Haemoccult) ili imunološki test (iColo Rectal i Hexagon Obti).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni saharoželjezovog(III) oksihidroksida u trudnica.

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti u životinja nisu otkrila rizik s obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Trudnice smiju koristiti saharoželjezov(III) oksihidroksid samo ako je to neophodno, nakon pažljive procjene koristi/rizika.

Dojenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni lijeka Velphoro u dojilja. Budući da je apsorpcija željeza iz lijeka minimalna (vidjeti dio 5.2), izlučivanje željeza iz saharoželjezova(III) oksihidroksida u majčino mlijeko malo je vjerojatno. Odluku o tome hoće li se nastaviti s dojenjem ili s terapijom lijekom Velphoro treba donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od terapije lijekom Velphoro za majku.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Velphoro na plodnost u ljudi. U ispitivanjima provedenim na životinjama nije bilo nikakvih štetnih učinaka na sposobnost parenja, plodnost i parametre legla nakon liječenja saharoželjezovim(III) oksihidroksidom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Velphoro ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Trenutni sigurnosni profil lijeka Velphoro temelji se na ukupno 778 bolesnika na hemodijalizi i 57 bolesnika na peritonealnoj dijalizi koji su primali terapiju saharoželjezovim(III) oksihidroksidom u trajanju do 55 tjedana.

U kliničkim ispitivanjima za vrijeme liječenja lijekom Velphoro u približno 43% bolesnika pojavila se najmanje jedna nuspojava, a 0,36% tih nuspojava prijavljeno je kao ozbiljne. Većina nuspojava na lijek prijavljenih tijekom ispitivanja bile su poremećaji probavnog sustava, a najčešće prijavljene nuspojave na lijek bile su proljev i promijenjena boja stolice (vrlo često). Velika većina ovih poremećaja probavnog sustava pojavila se rano tijekom liječenja i povukla se s vremenom i nastavkom liječenja. U profilu nuspojava na lijek Velphoro nisu uočeni trendovi ovisni o dozi.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave na lijek prijavljene pri primjeni lijeka Velphoro u dozama od 250 mg željeza/dan do 3000 mg željeza/dan u tih bolesnika (N=835) prikazane su u Tablici 2.

Učestalost prijavljivanja klasificirana je kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 2 Nuspojave otkrivene u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperkalcijemija Hipokalcijemija
Poremećaji živčanog sustava			Glavobolja
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Proljev* Promijenjena boja stolice	Mučnina Konstipacija Povraćanje Dispepsija Bol u abdomenu Flatulencija Promjena boje zuba	Distenzija abdomena Gastritis Nelagoda u abdomenu Disfagija Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) Promjena boje jezika
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Pruritus Osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Neuobičajen okus lijeka	Umor

Opis odabranih nuspojava

*Proljev

Proljev se pojavio u 11,6% bolesnika u kliničkim ispitivanjima. U dugotrajnim ispitivanjima koja su trajala 55 tjedana većina nuspojava proljeva bila je prolazna, pojavila se rano tijekom početka liječenja te je dovela do prekida liječenja u 3,1% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Općenito, sigurnosni profil lijeka Velphoro u pedijatrijskih (2 do < 18 godina) i odraslih bolesnika bio je sličan. Najčešće prijavljene nuspojave obuhvaćale su poremećaje probavnog sustava, uključujući proljev (vrlo često, 16,7%), povraćanje (često, 6,1%), gastritis (često, 3,0%) i promjenu boje stolice (često, 3,0%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Bilo koji slučaj predoziranja lijekom Velphoro (npr. hipofosfatemiju) treba liječiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali terapijski pripravci, lijekovi za liječenje hiperkalijemije i hiperfosfatemije; ATK oznaka: V03AE05

Mehanizam djelovanja

Velphoro sadrži saharoželjezo(III) oksihidroksid koji se sastoji od polinuklearnog željezovog(III) oksihidroksida (pn-FeOOH), saharoze i škrobova. Vežanje fosfata odvija se putem izmjene liganda između hidroksilnih skupina i/ili vode i fosfatnih iona u cijelom fiziološkom rasponu pH probavnog sustava.

Razina fosfora u serumu smanjuje se kao posljedica smanjene apsorpcije fosfata iz prehrane.

Klinička djelotvornost

Provedeno je jedno kliničko ispitivanje faze 3 u bolesnika s KBB-om na dijalizi kako bi se istražila djelotvornost i sigurnost lijeka Velphoro u toj populaciji. To je bilo otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano (sevelamerkarbonat) ispitivanje paralelnih skupina u trajanju do 55 tjedana. Odrasli bolesnici s hiperfosfatemijom (razine fosfora u serumu $\geq 1,94$ mmol/l) liječeni su saharoželjezovim(III) oksihidroksidom uz početnu dozu od 1000 mg željeza/dan nakon čega je uslijedilo 8-tjedno razdoblje titracije doze. Neinferiornost u odnosu na sevelamerkarbonat utvrđena je u 12. tjednu. Ispitanici su nastavili s lijekom primijenjenim u ispitivanju od 12. tjedna do 55. tjedna. Od 12. tjedna do 24. tjedna bile su dopuštene titracije doze radi utvrđivanja podnošljivosti i djelotvornosti. Liječenje podskupina bolesnika od 24. tjedna do 27. tjedna dozom održavanja saharoželjezova(III) oksihidroksida (1000 do 3000 mg željeza/dan) ili niskom dozom (250 mg željeza/dan) saharoželjezova(III) oksihidroksida pokazala je superiornost doze održavanja.

U ispitivanju-05A 1055 bolesnika na hemodijalizi (N=968) ili peritonealnoj dijalizi (N=87) s razinom fosfora u serumu $\geq 1,94$ mmol/l, nakon perioda ispiranja vezača fosfata od 2 – 4 tjedna, randomizirano je i liječeno saharoželjezovim(III) oksihidroksidom u početnoj dozi od 1000 mg željeza na dan (N=707), ili aktivnom kontrolom (sevelamerkarbonat, N=348) u trajanju od 24 tjedna. Po završetku 24. tjedna, 93 bolesnika na hemodijalizi, čije su razine fosfora u serumu bile kontrolirane ($< 1,78$ mmol/l) saharoželjezovim(III) oksihidroksidom u prvom dijelu ispitivanja, ponovno su randomizirana da bi u naredna 3 tjedna nastavili terapiju njihovom dozom održavanja iz 24. tjedna (N=44) ili neučinkovitom niskom kontrolnom dozom saharoželjezova(III) oksihidroksida (250 mg željeza na dan, N=49).

Nakon završetka ispitivanja-05A, 658 bolesnika (597 na hemodijalizi i 61 na peritonealnoj dijalizi) liječeno je u produžetku ispitivanja od 28 tjedana (Ispitivanje-05B) saharoželjezovim(III) oksihidroksidom (N=391) ili sevelamerkarbonatom (N=267) prema prvotnoj randomizaciji.

Srednje razine fosfora u serumu za saharoželjezo(III) oksihidroksid iznosile su 2,5 mmol/l na početku ispitivanja i 1,8 mmol/l u 12. tjednu (smanjenje za 0,7 mmol/l). Odgovarajuće razine za sevelamerkarbonat na početku ispitivanja iznosile su 2,4 mmol/l odnosno 1,7 mmol/l u 12. tjednu (smanjenje za 0,7 mmol/l).

Smanjenje fosfora u serumu održano je tijekom 55 tjedana. Razine fosfora u serumu te razine produkta kalcija i fosfora smanjile su se kao posljedica smanjene apsorpcije fosfata iz prehrane.

Stope odgovora, definirane kao udio ispitanika koji su postigli razine fosfora u serumu unutar preporučenog raspona prema inicijativi za kvalitetu ishoda bubrežnih bolesti (engl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, KDOQI) bile su 45,3% u 12. tjednu i 51,9% u 52. tjednu za saharoželjezo(III) oksihidroksid, a 59,1% i 55,2% u istim tjednima za sevelamerkarbonat.

Srednja dnevna doza lijeka Velphoro tijekom 55 tjedana liječenja iznosila je 1650 mg željeza, a srednja dnevna doza sevelamerkarbonata iznosila je 6960 mg.

Podaci dobiveni nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Provedeno je prospektivno, neintervencijsko ispitivanje sigurnosti nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet VERIFIE, s ciljem ocjene kratkoročne i dugoročne (≤ 36 mjeseci) sigurnosti i djelotvornosti lijeka Velphoro u odraslih bolesnika na hemodijalizi (N=1198) ili peritonealnoj dijalizi (N=160) koji su praćeni tijekom 12 do 36 mjeseci u sklopu redovite kliničke prakse (skup analiza sigurnosti, N=1365). Tijekom ispitivanja 45% (N=618) tih bolesnika istodobno je, osim lijekom Velphoro, liječeno i drugim vezačima fosfata.

U skupu analiza sigurnosti najčešće nuspojave bile su proljev i promijenjena boja stolice, koje je prijavilo 14% bolesnika (N=194), odnosno 9% bolesnika (N=128). Incidencija proljeva bila je najveća u prvom tjednu te se smanjivala s trajanjem primjene. Proljev je u većine bolesnika bio blage do umjerene težine te se u većine bolesnika povukao u roku od 2 tjedna. Za peroralno primijenjene spojeve na bazi željeza, promijenjena (crna) boja stolice je očekivana, što naizgled može prikriti gastrointestinalno krvarenje. U 4 od 40 zabilježenih istodobnih događaja gastrointestinalnog krvarenja prijavljeno je da je promijenjena boja stolice povezana s primjenom lijeka Velphoro uzrokovala neznatno kašnjenje u dijagnozi gastrointestinalnog krvarenja, bez utjecaja na zdravlje bolesnika. U preostalim slučajevima nije prijavljeno kašnjenje u dijagnozi gastrointestinalnog krvarenja.

Rezultati ispitivanja pokazali su da je djelotvornost lijeka Velphoro u okruženju stvarnog života (uključujući istodobnu primjenu drugih vezača fosfata u 45% bolesnika) bila u skladu s onom opaženom u kliničkom ispitivanju faze 3.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom kliničkom ispitivanju ispitivala se djelotvornost i sigurnost lijeka Velphoro u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 i više godina s KBB-om i hiperfosfatemijom (s KBB-om stupnja 4–5 (definirano brzinom glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²) ili s KBB-om na dijalizi). Randomizirano je osamdeset i pet ispitanika u skupinu liječenu lijekom Velphoro (N=66) odnosno kontrolnu skupinu liječenu aktivnom djelatnom tvari, kalcijevim acetatom (N=19) za titraciju doze tijekom 10-tjedana (1. faza), a zatim tijekom produljenja od 24-tjedna radi ispitivanja sigurnosti primjene (2. faza). Većina je bolesnika imala ≥ 12 godina (66%). Osamdeset posto bolesnika s KBB-om bilo je na dijalizi (67% na hemodijalizi, a 13% na peritonealnoj dijalizi), a 20% bili su bolesnici s KBB-om koji nisu na dijalizi.

Ograničena razlika u smanjenju srednje vrijednosti fosfora u krvi do kraja 1. faze u odnosu na početno stanje nije bila statistički značajna u grupi koja je primala Velphoro (N=65), uz vrijednost od $-0,120$ (0,081) mmol/l (95%-tni interval pouzdanosti (CI): $-0,282$; $0,043$), na temelju izračuna miješanih modela, pri čemu su stvarni podaci pokazali srednju vrijednost od $2,08$ mmol/l kao početnu vrijednost te $1,91$ mmol/l na kraju 1. faze (smanjenje za $0,17$ mmol/l). Taj je učinak zadržan tijekom 2. faze, premda su zabilježene određene fluktuacije u njegovoj srednjoj vrijednosti tijekom vremena ($0,099$ (0,198) mmol/l (95 %-tni interval pouzdanosti (CI): $-0,306$; $0,504$)).

Postotak ispitanika s razinama fosfora u serumu unutar normalnih raspona povećao se s 37% na početku ispitivanja na 61% na kraju 1. faze te je iznosio 58% na kraju 2. faze, što pokazuje održivi učinak saharoželjezoza(III) oksihidroksida na smanjenje razine fosfora. Među ispitanicima čija je razina fosfora u serumu bila iznad normalnih raspona za dob na početku ispitivanja (N=40), do kraja 1. faze došlo je do statistički značajnog smanjenja razine fosfora u serumu u odnosu na početnu vrijednost, pri čemu je promjena srednje LS vrijednosti (SE) bila $-0,87$ (0,30) mg/dl (95 %-tni interval pouzdanosti (CI) : $-1,47$; $-0,27$; $p=0,006$).

Sigurnosni profil lijeka Velphoro za pedijatrijske bolesnike općenito je bio sličan onome koji je ranije zabilježen za odrasle bolesnike.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Velphoro djeluje vezanjem fosfata u probavnom sustavu pa zato koncentracija u serumu nije relevantna za njegovu djelotvornost. Zbog svojstava netopljivosti i razgradnje lijeka Velphoro, ne mogu se provesti klasična farmakokinetička ispitivanja, npr. određivanje volumena distribucije, površine ispod krivulje, prosječno vrijeme zadržavanja itd.

U 2 ispitivanja faze 1 zaključeno je da je potencijal za preopterećenje željezom minimalan te da u zdravih dobrovoljaca nisu uočeni učinci ovisni o dozi.

Apsorpcija

Aktivni dio lijeka Velphoro, pn-FeOOH, praktički je netopljiv i zato se ne apsorbira. Međutim, njegov razgradni produkt, mononuklearni željezovi spojevi, može se otpuštati s površine pn-FeOOH-a i zatim apsorbirati.

Ispitivanja apsolutne apsorpcije kod ljudi nisu provedena. Neklinička ispitivanja provedena na nekoliko vrsta (štakorima i psima) pokazala su da je sistemska apsorpcija bila vrlo niska ($\leq 1\%$ primijenjene doze).

Apsorpcija željeza iz radioaktivno označene djelatne tvari lijeka Velphoro, 2000 mg željeza u 1 danu, istražena je u 16 bolesnika s KBB-om (8 bolesnika u predijalizi i 8 na hemodijalizi) i 8 zdravih dobrovoljaca s niskim zalihama željeza (serumski feritin $< 100 \mu\text{g/l}$). U zdravih ispitanika, medijan apsorpcije radioaktivno označenoga željeza u krvi procijenjen je na 0,43% (raspon 0,16–1,25%) na 21. dan, u bolesnika u predijalizi 0,06% (raspon 0,008–0,44%), a u bolesnika na hemodijalizi 0,02% (raspon 0–0,04%). Razine radioaktivno označenoga željeza u krvi bile su vrlo niske i ograničene na eritrocite.

Distribucija

Ispitivanja distribucije kod ljudi nisu provedena. Neklinička ispitivanja provedena na nekoliko vrsta (štakorima i psima) pokazala su da se pn-FeOOH distribuira iz plazme u jetru, slezenu i koštanu srž te da se iskoristi ugradnjom u eritrocite.

Očekuje se da se apsorbirano željezo kod bolesnika također distribuira u ciljne organe, tj. jetru, slezenu i koštanu srž te da se iskoristi ugradnjom u eritrocite.

Biotransformacija

Aktivni dio lijeka Velphoro, pn-FeOOH, se ne metabolizira. Međutim, razgradni produkt lijeka Velphoro, mononuklearni željezovi spojevi, može se oslobađati s površine polinuklearnog željezovog(III) oksihidroksida i apsorbirati se. Klinička ispitivanja pokazala su da je sistemska apsorpcija željeza iz lijeka Velphoro niska.

In vitro podaci ukazuju da se dijelovi djelatne tvari, saharoza i škrob, mogu razgraditi u glukozu i fruktozu, odnosno maltozu i glukozu. Ti se spojevi mogu apsorbirati u krv.

Eliminacija

U ispitivanjima provedenim na životinjama u kojima je u štakora i pasa peroralno primijenjena djelatna tvar ^{59}Fe -Velphoro otkriveno je radioaktivno označeno željezo u fecesu, ali ne i u urinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja njena sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, i genotoksičnosti.

Učinci uočeni u ispitivanju embrio-fetalne razvojne toksičnosti (skeletalne anomalije i nepotpuno okoštavanje) kod kunića povezani su s prekomjernim farmakološkim učincima i vjerojatno nisu relevantni za bolesnike. Ostala ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala štetne učinke.

Ispitivanja kancerogenosti provedena su na miševima i štakorima. Nije bilo jasnog dokaza za kancerogeni učinak na miševe. Hiperplazija sluznice s formacijom divertikula/cisti primijećena je u debelom i slijepom crijevu miševa nakon dvije godine liječenja, ali se ovo smatralo učinkom specifičnim za vrstu jer divertikuli/ciste nisu primijećeni u dugoročnim ispitivanjima kod štakora i pasa. Postojala je blago povišena incidencija benignog adenoma C stanica štitnjače mužjaka štakora kojima je dana najviša doza saharoželjezovog(III) oksihidroksida. Najvjerojatnije se radi o adaptivnoj reakciji na farmakološki učinak lijeka koja nije klinički relevantna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

aroma šumskih bobica
neohesperidindihidrohalkon
magnezijev stearat
bezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boce: 90 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i zaštitnom folijom na grlu bočice, koja sadrži molekularno sito kao sredstvo za sušenje i pamuk. Pakiranja od 30 ili 90 tableta za žvakanje.

Aluminij/aluminijski perforirani blister s jediničnim dozama siguran za djecu, svaki blister sadrži 6 tableta za žvakanje. Pakiranja od 30 × 1 ili višestruko pakiranje od 90 (3 pakiranja od 30 × 1) tableta za žvakanje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. ožujka 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Velphoro 125 mg oralni prašak u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži saharoželjezo(III) oksihidroksid u količini koja odgovara količini od 125 mg željeza. Saharoželjezo(III) oksihidroksid sadržan u jednoj vrećici oralnog praška sastoji se od polinuklearnog željezovog(III) oksihidroksida (koji sadrži 125 mg željeza), 187 mg saharoze i 175 mg škrobova (krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni prašak u vrećici.

Oralni prašak je crvenosmeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Velphoro je indiciran za kontrolu razine fosfora u serumu u odraslih bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (KBB) na hemodijalizi (HD) ili peritonealnoj dijalizi (PD).

Velphoro je indiciran za kontrolu razina fosfora u serumu u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 i više godina koji imaju kroničnu bolest bubrega (KBB) 4. i 5. stupnja (definirano brzinom glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²) ili KBB na dijalizi.

Velphoro treba primjenjivati u sklopu višestrukog terapijskog pristupa, koji može obuhvaćati nadomjestak kalcija, 1,25-dihidroksi vitamin D₃ ili neki od njegovih analoga, ili kalcimimetike za kontrolu razvoja bubrežne osteodistrofije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna doza, titracija doze i održavanje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina

Preporučene početne doze za pedijatrijske bolesnike različitih dobnih skupina opisane su u Tablici 1.

Tablica 1 Preporučene početne doze i titracije doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina

Dob bolesnika (godine)	Početna dnevna doza	Povećanje ili smanjenje doze	Maksimalna preporučena dnevna doza
≥ 2 do < 6	500 mg	125 ili 250 mg	1250 mg
≥ 6 do < 9	750 mg	125, 250 ili 375 mg	2500 mg
≥ 9 do < 12	1000 mg	250 ili 500 mg	3000 mg

Razine fosfora u serumu moraju se pratiti, a dozu saharoželjezova(III) oksihidroksida treba titrirati naviše ili naniže jedanput u dva tjedna prilagodbom dnevne doze prema podacima iz Tablice 1 dok se ne postigne zadovoljavajuća razina fosfora u serumu, uz redovito praćenje nakon toga.

Bolesnicima u dobi od 6 do < 12 godina mogu se propisati tablete za žvakanje ili kombinacija tableta i oralnog praška Velphoro ako je dnevna doza 1000 mg željeza (2 tablete za žvakanje) ili više.

Ako se propusti jedna ili više doza, uobičajenu dozu lijeka treba nastaviti uz sljedeći obrok.

Dodatne dostupne formulacije i jačine

Velphoro je dostupan kao tablete za žvakanje (500 mg željeza) za odrasle i pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 i više godina. Odabir formulacije ovisi o bolesnikovoj dobi, preferencijama, karakteristikama i pridržavanju uputa. Pri prelasku s jedne formulacije na drugu potrebno je upotrebljavati istu preporučenu dozu. Oralni prašak Velphoro nije ispitivan na odraslim bolesnicima. Bolesnicima u dobi od 2 do < 6 godina potrebno je davati oralni prašak jer formulacija tablete za žvakanje nije primjerena za tu dobnu skupinu.

Pedijatrijska populacija <2 godine

Sigurnost i djelotvornost lijeka Velphoro u djece mlađe od 2 godine još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega

Velphoro je indiciran za kontrolu razina fosfora u serumu u odraslih bolesnika s kroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi. Nema dostupnih kliničkih podataka za bolesnike s ranijim stupnjevima oštećenja bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre bili su isključeni iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima saharoželjezova(III) oksihidroksida. Međutim, u kliničkim ispitivanjima sa saharoželjezovim(III) oksihidroksidom nisu primijećeni dokazi o oštećenjima jetre ili znatnim promjenama jetrenih enzima. Vidjeti daljnje informacije u dijelu 4.4.

Način primjene

Peroralna primjena.

Kako bi se povećala adsorpcija fosfata u prehrani, ukupna dnevna doza (ukupni broj vrećica) treba se podijeliti prema broju glavnih obroka u danu, tj. obroka s najvećim sadržajem fosfata. Ako se ukupni broj vrećica ne može jednako podijeliti s brojem glavnih obroka, ostatak doze potrebno je uzeti s jednim ili dva glavna obroka. Optimalni način primjene ukupne dnevne doze lijeka Velphoro za pojedinačne bolesnike potrebno je odrediti u skladu s rasporedom prehrane.

Oralni prašak Velphoro potrebno je prije primjene pomiješati s malom količinom kašaste hrane (kao što je kašica od jabuke) ili negaziranog pića ili vode te uzeti uz obroke. Za svaku vrećicu oralnog praška potrebno je minimalno 5 ml tekućine za suspenziju, npr. 2 vrećice otapaju se u minimalno 10 ml. Količina tekućine može se povećati ako ukupni dnevni unos tekućine ostaje u skladu s uputama za prehranu pojedinačnog bolesnika.

Bolesnici oralni prašak Velphoro moraju uzeti u roku od 30 minuta od otapanja. Oralni prašak Velphoro ne smije se zagrijavati (npr. u mikrovalnoj pećnici) ni dodavati u zagrijanu hranu ili tekućine. Mješavinu je potrebno dobro promiješati jer se prašak neće potpuno otopiti te će ostati u suspenziji crvenosmeđe boje. Suspenziju po potrebi treba resuspendirati prije primjene.

Propisana doza oralnog praška Velphoro suspendiranog u vodi kako je prethodno opisano može se primijeniti putem cijevi za enteralno hranjenje > 6 FR (francuska ljestvica veličina katetera). Za primjenu lijeka slijedite upute proizvođača cijevi za hranjenje. Da bi se osigurala primjena odgovarajuće doze cijev za enteralno hranjenje potrebno je nakon primjene oralne otopine isprati vodom. Za detaljnije informacije vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Hemokromatoza ili bilo koji drugi poremećaj nakupljanja željeza.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Peritonitis, želučani i jetreni poremećaji i operativni zahvati na probavnom sustavu

Bolesnici s nedavnom anamnezom peritonitisa (unazad 3 mjeseca), značajnih želučanih ili jetrenih poremećaja i bolesnici koji su imali veći operativni zahvat na probavnom sustavu nisu bili uključeni u klinička ispitivanja s lijekom Velphoro. Liječenje lijekom Velphoro u takvih bolesnika treba primjenjivati samo nakon pažljive procjene koristi/rizika.

Promijenjena boja stolice

Saharoželjezov(III) oksihidrokسيد može uzrokovati promijenjenu (crnu) boju stolice. Promijenjena (crna) boja stolice može vizualno prikriti krvarenje u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.5).

Informacije o saharozu i škrobovima (ugljikohidrati)

Velphoro sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Može štetiti zubima.

Velphoro sadrži krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob. Bolesnici s dijabetesom trebaju imati na umu da jedna vrećica oralnog praška Velphoro sadrži približno 0,7 g ugljikohidrata (odgovara 0,056 zamjenskih jedinica kruha).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Velphoro se gotovo ne apsorbira iz probavnog sustava. Iako je potencijal za interakcije s drugim lijekovima nizak, pri istodobnom liječenju lijekovima s uskom terapijskom širinom, na početku liječenja ili kod prilagodbe doze lijeka Velphoro ili istodobno primijenjenog lijeka, potrebno je pratiti klinički učinak i nuspojave ili liječnik treba razmotriti mjerenje razina u krvi. Kod primjene bilo kojeg lijeka za koji je poznato da stupa u interakciju sa željezom (kao što su alendronat i doksiciklin) ili ima potencijal za interakciju sa saharoželjezovim(III) oksihidrokسيدom samo na temelju *in vitro* ispitivanja, kao što je levotiroksin, lijek treba primijeniti najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon primjene lijeka Velphoro.

In vitro ispitivanja sa sljedećim djelatnim tvarima nisu pokazala nikakve značajne interakcije: acetilsalicilatna kiselina, cefaleksin, cinakalcet, ciprofloksacin, klopidogrel, enalapril, hidroklorotiazid, metformin, metoprolol, nifedipin, pioglitazon i kinidin.

Ispitivanja interakcija provedena su samo na zdravim dobrovoljcima. Ova ispitivanja provedena su na zdravim ljudskim muškim i ženskim ispitanicima s losartanom, furosemidom, digoksinom, varfarinom i omeprazolom. Istodobna primjena lijeka Velphoro nije utjecala na bioraspoloživost tih lijekova, mjereno površinom ispod krivulje (AUC).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da saharoželjezov(III) oksihidrokسيد ne utječe na učinke snižavanja razine lipida inhibitora HMG-CoA (npr. atorvastatin i simvastatin). Osim toga, *post-hoc* analize iz kliničkih ispitivanja pokazale su da Velphoro ne utječe na učinak oralnih analoga vitamina D na snižavanje intaktnog paratireoidnog hormona (iPTH). Razine vitamina D i 1,25-dihidroksi vitamina D ostale su nepromijenjene.

Velphoro ne utječe na testove okultnog krvarenja u stolici: gvajak-test (Haemoccult) ili imunološki test (iColo Rectal i Hexagon Obti).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni saharoželjezovog(III) oksihidroksida u trudnica.

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti u životinja nisu otkrila rizik s obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Trudnice smiju koristiti saharoželjezov(III) oksihidroksid samo ako je to neophodno, nakon pažljive procjene koristi/rizika.

Dojenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni lijeka Velphoro u dojilja. Budući da je apsorpcija željeza iz saharoželjezova(III) oksihidroksida minimalna (vidjeti dio 5.2), izlučivanje željeza iz saharoželjezova(III) oksihidroksida u majčino mlijeko malo je vjerojatno. Odluku o tome hoće li se nastaviti s dojenjem ili s terapijom saharoželjezovim(III) oksihidroksidom treba donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od terapije lijekom Velphoro za majku.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Velphoro na plodnost u ljudi. U ispitivanjima provedenim na životinjama nije bilo nikakvih štetnih učinaka na sposobnost parenja, plodnost i parametre legla nakon liječenja saharoželjezovim(III) oksihidroksidom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Velphoro ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Trenutni sigurnosni profil lijeka Velphoro temelji se na ukupno 778 bolesnika na hemodijalizi i 57 bolesnika na peritonealnoj dijalizi koji su primali terapiju saharoželjezovim(III) oksihidroksidom u trajanju do 55 tjedana.

U kliničkim ispitivanjima, za vrijeme liječenja lijekom Velphoro u približno 43% bolesnika pojavila se najmanje jedna nuspojava, a 0,36% tih nuspojava prijavljeno je kao ozbiljne. Većina nuspojava na lijek prijavljenih tijekom ispitivanja bile su poremećaji probavnog sustava, a najčešće prijavljene nuspojave na lijek bile su proljev i promijenjena boja stolice (vrlo često). Velika većina ovih poremećaja probavnog sustava pojavila se rano tijekom liječenja i povukla se s vremenom i nastavkom liječenja. U profilu nuspojava na lijek Velphoro nisu uočeni trendovi ovisni o dozi.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave na lijek prijavljene pri primjeni lijeka Velphoro u dozama od 250 mg željeza/dan do 3000 mg željeza/dan u tih bolesnika (N=835) prikazane su u Tablici 2.

Učestalost prijavljivanja klasificirana je kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 2 Nuspojave otkrivene u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperkalcijemija Hipokalcijemija
Poremećaji živčanog sustava			Glavobolja
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Proljev* Promijenjena boja stolice	Mučnina Konstipacija Povraćanje Dispepsija Bol u abdomenu Flatulencija Promjena boje zuba	Distenzija abdomena Gastritis Nelagoda u abdomenu Disfagija Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) Promjena boje jezika
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Pruritus Osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Neuobičajen okus lijeka	Umor

Opis odabranih nuspojava

*Proljev

Proljev se pojavio u 11,6% bolesnika u kliničkim ispitivanjima. U dugotrajnim ispitivanjima koja su trajala 55 tjedana većina nuspojava proljeva bila je prolazna, pojavila se rano tijekom početka liječenja te je dovela do prekida liječenja u 3,1% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Općenito, sigurnosni profil lijeka Velphoro u pedijatrijskih (2 do < 18 godina) i odraslih bolesnika bio je sličan. Najčešće prijavljene nuspojave obuhvaćale su poremećaje probavnog sustava, uključujući proljev (vrlo često, 16,7%), povraćanje (često, 6,1%), gastritis (često, 3,0%) i promjenu boje stolice (često, 3,0%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Bilo koji slučaj predoziranja lijekom Velphoro (npr. hipofosfatemiju) treba liječiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali terapijski pripravci, lijekovi za liječenje hiperkalijemije i hiperfosfatemije; ATK oznaka: V03AE05

Mehanizam djelovanja

Velphoro sadrži saharoželjezo(III) oksihidroksid koji se sastoji od polinuklearnog željezovog(III) oksihidroksida (pn-FeOOH), saharoze i škrobova. Vežanje fosfata odvija se putem izmjene liganda između hidroksilnih skupina i/ili vode i fosfatnih iona u cijelom fiziološkom rasponu pH probavnog sustava.

Razine fosfora u serumu smanjuju se kao posljedica smanjene apsorpcije fosfata iz prehrane.

Klinička djelotvornost

Provedeno je jedno kliničko ispitivanje faze 3 u bolesnika s KBB-om na dijalizi kako bi se istražila djelotvornost i sigurnost lijeka Velphoro u toj populaciji. To je bilo otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano (sevelamerkarbonat) ispitivanje paralelnih skupina u trajanju do 55 tjedana. Odrasli bolesnici s hiperfosfatemijom (razine fosfora u serumu $\geq 1,94$ mmol/l) liječeni su saharoželjezovim(III) oksihidroksidom uz početnu dozu od 1000 mg željeza/dan nakon čega je uslijedilo 8-tjedno razdoblje titracije doze. Neinferiornost u odnosu na sevelamerkarbonat utvrđena je u 12. tjednu. Ispitanici su nastavili s lijekom primijenjenim u ispitivanju od 12. tjedna do 55. tjedna. Od 12. tjedna do 24. tjedna bile su dopuštene titracije doze radi utvrđivanja podnošljivosti i djelotvornosti. Liječenje podskupina bolesnika od 24. tjedna do 27. tjedna dozom održavanja saharoželjezova(III) oksihidroksida (1000 do 3000 mg željeza/dan) ili niskom dozom (250 mg željeza/dan) saharoželjezova(III) oksihidroksida pokazala je superiornost doze održavanja.

U ispitivanju-05A 1055 bolesnika na hemodijalizi (N=968) ili peritonealnoj dijalizi (N=87) s razinom fosfora u serumu $\geq 1,94$ mmol/l, nakon perioda ispiranja vezača fosfata od 2 – 4 tjedna, randomizirano je i liječeno saharoželjezovim(III) oksihidroksidom u početnoj dozi od 1000 mg željeza na dan (N=707), ili aktivnom kontrolom (sevelamerkarbonat, N=348) u trajanju od 24 tjedna. Po završetku 24. tjedna, 93 bolesnika na hemodijalizi, čije su razine fosfora u serumu bile kontrolirane ($< 1,78$ mmol/l) saharoželjezovim(III) oksihidroksidom u prvom dijelu ispitivanja, ponovno su randomizirana da bi u naredna 3 tjedna nastavili terapiju njihovom dozom održavanja iz 24. tjedna (N=44) ili neučinkovitom niskom kontrolnom dozom saharoželjezova(III) oksihidroksida (250 mg željeza na dan, N=49).

Nakon završetka ispitivanja-05A, 658 bolesnika (597 na hemodijalizi i 61 na peritonealnoj dijalizi) liječeno je u produžetku ispitivanja od 28 tjedana (Ispitivanje-05B) saharoželjezovim(III) oksihidroksidom (N=391) ili sevelamerkarbonatom (N=267) prema prvotnoj randomizaciji.

Srednje razine fosfora u serumu za saharoželjezo(III) oksihidroksid iznosile su 2,5 mmol/l na početku ispitivanja i 1,8 mmol/l u 12. tjednu (smanjenje za 0,7 mmol/l). Odgovarajuće razine za sevelamerkarbonat na početku ispitivanja iznosile su 2,4 mmol/l odnosno 1,7 mmol/l u 12. tjednu (smanjenje za 0,7 mmol/l).

Smanjenje fosfora u serumu održano je tijekom 55 tjedana. Razine fosfora u serumu te razine produkta kalcija i fosfora smanjile su se kao posljedica smanjene apsorpcije fosfata iz prehrane.

Stope odgovora, definirane kao udio ispitanika koji su postigli razine fosfora u serumu unutar unutar preporučenog raspona prema inicijativi za kvalitetu ishoda bubrežnih bolesti (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, KDOQI) bile su 45,3% u 12. tjednu i 51,9% u 52. tjednu za saharoželjezo(III) oksihidroksid, a 59,1% i 55,2% u istim tjednima za sevelamerkarbonat.

Srednja dnevna doza lijeka Velphoro tijekom 55 tjedana liječenja iznosila je 1650 mg željeza, a srednja dnevna doza sevelamerkarbonata iznosila je 6960 mg.

Podaci dobiveni nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Provedeno je prospektivno, neintervencijsko ispitivanje sigurnosti nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet VERIFIE, s ciljem ocjene kratkoročne i dugoročne (≤ 36 mjeseci) sigurnosti i djelotvornosti lijeka Velphoro u odraslih bolesnika na hemodijalizi (N=1198) ili peritonealnoj dijalizi (N=160) koji su praćeni tijekom 12 do 36 mjeseci u sklopu redovite kliničke prakse (skup analiza sigurnosti, N=1365). Tijekom ispitivanja 45% (N=618) tih bolesnika istodobno je, osim lijekom Velphoro, liječeno i drugim vezačima fosfata.

U skupu analiza sigurnosti najčešće nuspojave bile su proljev i promijenjena boja stolice, koje je prijavilo 14% bolesnika (N=194), odnosno 9% bolesnika (N=128). Incidencija proljeva bila je najveća u prvom tjednu te se smanjivala s trajanjem primjene. Proljev je u većine bolesnika bio blage do umjerene težine te se u većine bolesnika povukao u roku od 2 tjedna. Za peroralno primijenjene spojeve na bazi željeza, promijenjena (crna) boja stolice je očekivana, što naizgled može prikriti gastrointestinalno krvarenje. U 4 od 40 zabilježenih istodobnih događaja gastrointestinalnog krvarenja prijavljeno je da je promijenjena boja stolice povezana s primjenom lijeka Velphoro uzrokovala neznatno kašnjenje u dijagnozi gastrointestinalnog krvarenja, bez utjecaja na zdravlje bolesnika. U preostalim slučajevima nije prijavljeno kašnjenje u dijagnozi gastrointestinalnog krvarenja.

Rezultati ispitivanja pokazali su da je djelotvornost lijeka Velphoro u okruženju stvarnog života (uključujući istodobnu primjenu drugih vezača fosfata u 45% bolesnika) bila u skladu s onom opaženom u kliničkom ispitivanju faze 3.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom kliničkom ispitivanju ispitivala se djelotvornost i sigurnost lijeka Velphoro u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 i više godina s KBB-om i hiperfosfatemijom (s KBB-om stupnja 4–5 (definirano brzinom glomerularne filtracije < 30 ml/min/1.73 m²) ili s KBB-om na dijalizi). Randomizirano je osamdeset i pet ispitanika u skupinu liječenu lijekom Velphoro (N=66) odnosno kontrolnu skupinu liječenu aktivnom djelatnom tvari, kalcijevim acetatom (N=19) za titraciju doze tijekom 10-tjedana (1. faza), a zatim tijekom produljenja od 24-tjedna radi ispitivanja sigurnosti primjene (2. faza). Većina je bolesnika bila ≥ 12 godina (66%). Osamdeset posto bolesnika bilo je s KBB-om na dijalizi (67% na hemodijalizi, a 13% na peritonealnoj dijalizi), a 20% bili su bolesnici s KBB-om koji nisu na dijalizi.

Ograničena razlika u smanjenju srednje vrijednosti fosfora u krvi do kraja 1. faze u odnosu na početno stanje nije bila statistički značajna u grupi koja je primala Velphoro (N=65), uz vrijednost od $-0,120$ (0,081) mmol/l (95%-tni interval pouzdanosti (CI): $-0,282, 0,043$) na temelju izračuna miješanih modela, pri čemu su stvarni podaci pokazali srednju vrijednost od 2,08 mmol/l kao početnu vrijednost te 1,91 mmol/l na kraju 1. faze (smanjenje za 0,17 mmol/l). Taj je učinak zadržan tijekom 2. faze, premda su zabilježene određene fluktuacije u njegovoj srednjoj vrijednosti tijekom vremena (0,099 (0,198) mmol/l (95%-tni interval pouzdanosti (CI): $-0,306, 0,504$)).

Postotak ispitanika s razinama fosfora u serumu unutar normalnih raspona povećao se s 37% na početku ispitivanja na 61% na kraju 1. faze te je iznosio 58% na kraju 2. faze, što pokazuje održivi učinak saharoželjezova(III) oksihidroksida na smanjenje razine fosfora. Među ispitanicima čija je razina fosfora u serumu bila iznad normalnih raspona za dob na početku ispitivanja (N=40), do kraja 1. faze došlo je do statistički značajnog smanjenja razine fosfora u serumu u odnosu na početnu vrijednost, pri čemu je promjena srednje LS vrijednosti (SE) bila $-0,87$ (0,30) mg/dl (95%-tni interval pouzdanosti (CI): $-1,47, -0,27$; $p=0,006$).

Sigurnosni profil lijeka Velphoro za pedijatrijske bolesnike općenito je bio sličan onome koji je ranije zabilježen za odrasle bolesnike.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Velphoro djeluje vezanjem fosfata u probavnom sustavu pa zato koncentracija u serumu nije relevantna za njegovu djelotvornost. Zbog svojstava netopljivosti i razgradnje lijeka Velphoro, ne mogu se provesti klasična farmakokinetička ispitivanja, npr. određivanje volumena distribucije, površine ispod krivulje, prosječno vrijeme zadržavanja itd.

U 2 ispitivanja faze 1 zaključeno je da je potencijal za preopterećenje željezom minimalan te da u zdravih dobrovoljaca nisu uočeni učinci ovisni o dozi.

Apsorpcija

Aktivni dio lijeka Velphoro, pn-FeOOH, praktički je netopljiv i zato se ne apsorbira. Međutim, njegov razgradni produkt, mononuklearni željezovi spojevi, može se otpuštati s površine pn-FeOOH-a i zatim apsorbirati.

Ispitivanja apsolutne apsorpcije kod ljudi nisu provedena. Neklinička ispitivanja provedena na nekoliko vrsta (štakorima i psima) pokazala su da je sistemska apsorpcija bila vrlo niska ($\leq 1\%$ primijenjene doze).

Apsorpcija željeza iz radioaktivno označene djelatne tvari lijeka Velphoro, 2000 mg željeza u 1 danu, istražena je u 16 bolesnika s KBB-om (8 bolesnika u predijalizi i 8 na hemodijalizi) i 8 zdravih dobrovoljaca s niskim zalihama željeza (serumski feritin $< 100 \mu\text{g/l}$). U zdravih ispitanika, medijan apsorpcije radioaktivno označenoga željeza u krvi procijenjen je na 0,43% (raspon 0,16–1,25%) na 21. dan, u bolesnika u predijalizi 0,06% (raspon 0,008–0,44%), a u bolesnika na hemodijalizi 0,02% (raspon 0–0,04%). Razine radioaktivno označenoga željeza u krvi bile su vrlo niske i ograničene na eritrocite.

Distribucija

Ispitivanja distribucije kod ljudi nisu provedena. Neklinička ispitivanja provedena na nekoliko vrsta (štakorima i psima) pokazala su da se pn-FeOOH distribuira iz plazme u jetru, slezenu i koštanu srž te da se iskoristi ugradnjom u eritrocite.

Očekuje se da se apsorbirano željezo kod bolesnika također distribuira u ciljne organe, tj. jetru, slezenu i koštanu srž te da se iskoristi ugradnjom u eritrocite.

Biotransformacija

Aktivni dio lijeka Velphoro, pn-FeOOH, se ne metabolizira. Međutim, razgradni produkt lijeka Velphoro, mononuklearni željezovi spojevi, može se oslobađati s površine polinuklearnog željezovog(III) oksihidroksida i apsorbirati. Klinička ispitivanja su pokazala da je sistemska apsorpcija željeza iz lijeka Velphoro niska.

In vitro podaci ukazuju da se dijelovi aktivne tvari, saharoza i škrob, mogu razgraditi u glukozu i fruktozu, odnosno maltozu i glukozu. Ti se spojevi mogu apsorbirati u krv.

Eliminacija

U ispitivanjima provedenim na životinjama u kojima je u štakora i pasa peroralno primijenjena djelatna tvar ^{59}Fe -Velphoro otkriveno je radioaktivno označeno željezo u fecesu, ali ne i u urinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Učinci uočeni u ispitivanju embrio-fetalne razvojne toksičnosti (skeletalne anomalije i nepotpuno okoštavanje) kod kunića povezani su s prekomjernim farmakološkim učincima i vjerojatno nisu relevantni za bolesnike. Ostala ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala štetne učinke.

Ispitivanja kancerogenosti provedena su na miševima i štakorima. Nije bilo jasnog dokaza za kancerogeni učinak na miševe. Hiperplazija sluznice s formacijom divertikula/cisti primijećena je u debelom i slijepom crijevu miševa nakon dvije godine liječenja, ali se ovo smatralo učinkom specifičnim za vrstu jer divertikuli/ciste nisu primijećeni u dugoročnim ispitivanjima kod štakora i pasa. Postojala je blago povišena incidencija benignog adenoma C stanica štitnjače mužjaka štakora kojima je dana najviša doza saharoželjezovog(III) oksihidroksida. Najvjerojatnije se radi o adaptivnoj reakciji na farmakološki učinak lijeka koja nije klinički relevantna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

maltodekstrin
mikrokristalna celuloza
ksantan guma
bezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Dvije plastificirane vrećice od polietilena tereftalata /aluminija / polietilena svaka s jednom dozom, sa zaštitom za djecu.
Pakiranje od 90 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema i rukovanje

Oralni prašak Velphoro potrebno je pomiješati s malom količinom kašaste hrane (kao što je kašica od jabuke) ili s malom količinom vode ili negaziranog pića (vidjeti dio 4.2). Mješavinu je potrebno dobro promiješati jer se prašak neće potpuno otopiti te će ostati u suspenziji crvenosmeđe boje. Otopinu je potrebno primijeniti u roku od 30 minuta od pripreme. Suspenziju po potrebi treba suspendirati prije primjene.

Cijev za enteralno hranjenje

Propisana doza oralnog praška Velphoro otopljenog u vodi kako je prethodno opisano može se primijeniti putem cijevi za enteralno hranjenje > 6 FR (francuska ljestvica veličina katetera). Veličina cijevi koja se smatra prikladnom za namjenu i dobnu skupinu, je od 8 do 12 FR, tj. od male do srednje velike cijevi za hranjenje djece i odraslih.

Za primjenu lijeka slijedite upute proizvođača cijevi za hranjenje. Da bi se osigurala primjena odgovarajuće doze cijev za enteralno hranjenje potrebno je nakon primjene oralne otopine isprati vodom. Količine vode za ispiranje, za postizanje primjene cijele doze – za cijev duljine 50 cm – iznosi od 6 ml (8 FR) do 10 ml (12 FR). Budući da je lijek smečkaste boje, na prozirnim cijevima moguće je opaziti blokiranje cijevi ili nakupljanje ostataka.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/943/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. ožujka 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – BOCA S 30 I 90 TABLETA ZA ŽVAKANJE

1. NAZIV LIJEKA

Velphoro 500 mg tablete za žvakanje
željezo u obliku saharoželjezovog(III) oksihidroksida

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za žvakanje sadrži saharoželjezov(III) oksihidroksid u količini koja odgovara količini od 500 mg željeza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu, krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za žvakanje

30 tableta za žvakanje

90 tableta za žvakanje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete žvačite ili zdrobite te uzimajte uz obroke.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boce: 90 dana
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/943/001 30 tableta za žvakanje
EU/1/14/943/002 90 tableta za žvakanje

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

velphoro 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA – BOCA S 30 I 90 TABLETA ZA ŽVAKANJE

1. NAZIV LIJEKA

Velphoro 500 mg tablete za žvakanje
željezo u obliku saharoželjezovog(III) oksihidroksida

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za žvakanje sadrži saharoželjezov(III) oksihidroksid u količini koja odgovara količini od 500 mg željeza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu, krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob. **Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za žvakanje

30 tableta za žvakanje

90 tableta za žvakanje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete žvačite ili zdrobite te uzimajte uz obroke.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boce: 90 dana
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/943/001 30 tableta za žvakanje
EU/1/14/943/002 90 tableta za žvakanje

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – 30 TABLETA ZA ŽVAKANJE (5 BLISTERA SA PO 6 TABLETA ZA ŽVAKANJE)

1. NAZIV LIJEKA

Velphoro 500 mg tablete za žvakanje
željezo u obliku saharoželjezovog(III) oksihidroksida

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za žvakanje sadrži saharoželjezov(III) oksihidroksida u količini koja odgovara količini od 500 mg željeza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu, krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za žvakanje

30 × 1 tableta za žvakanje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete žvačite ili zdrobite te uzimajte uz obroke.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/943/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

velphoro 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – 30 TABLETA ZA ŽVAKANJE (5 BLISTERA SA PO 6 TABLETA ZA ŽVAKANJE), DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Velphoro 500 mg tablete za žvakanje
željezo u obliku saharoželjezovog(III) oksihidroksida

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za žvakanje sadrži saharoželjezov(III) oksihidroksid u količini koja odgovara količini od 500 mg željeza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu, krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za žvakanje

30 × 1 tableta za žvakanje
Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se zasebno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete žvačite ili zdrobite te uzimajte uz obroke.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/943/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

velphoro 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (VIŠESTRUKO PAKIRANJE) – 90 (3 PAKIRANJA OD 30) TABLETA ZA ŽVAKANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Velphoro 500 mg tablete za žvakanje
željezo u obliku saharoželjezovog(III) oksihidroksida

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za žvakanje sadrži saharoželjezov(III) oksihidroksid u količini koja odgovara količini od 500 mg željeza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu, krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za žvakanje

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30) tableta za žvakanje.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete žvačite ili zdrobite te uzimajte uz obroke.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/943/004

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

velphoro 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER OD 6 TABLETA ZA ŽVAKANJE

1. NAZIV LIJEKA

Velphoro 500 mg tablete za žvakanje
željezo u obliku saharoželjezovog(III) oksihidroksida

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE – 90 VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Velphoro 125 mg oralni prašak u vrećici
željezo u obliku saharoželjezovog(III) oksihidroksida

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži saharoželjezov(III) oksihidroksid u količini koja odgovara količini od 125 mg željeza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu, krumpirov škrob i prethodno gelirani kukuruzni škrob. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralni prašak

90 vrećica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pomiješajte s malom količinom kašaste hrane ili s malom količinom vode ili negaziranog pića. Mješavinu je potrebno dobro promiješati jer se prašak neće potpuno otopiti. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nakon otapanja:
Primijeniti u roku od 30 minuta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/943/005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

velphoro 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

OZNAKA – VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Velphoro 125 mg oralni prašak u vrećici
željezo kao saharoželjezov(III) oksihidroksid
Kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Pomiješajte s malom količinom kašaste hrane ili s malom količinom vode ili negaziranog pića.
Mješavinu je potrebno dobro promiješati jer se prašak neće potpuno otopiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nakon otapanja:
Primijeniti u roku od 30 minuta.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Velphoro 500 mg tablete za žvakanje željezo u obliku saharoželjezovog(III) oksihidroksida

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Velphoro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Velphoro
3. Kako uzimati Velphoro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Velphoro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Velphoro i za što se koristi

Velphoro je lijek koji sadrži djelatnu tvar saharoželjezov(III) oksihidroksid, koja se sastoji od željeza, šećera (saharoze) i škrobova.

Lijek se upotrebljava za kontrolu visokih razina fosfora u krvi (hiperfosfatemije) u:

- odraslih bolesnika koji su na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi (postupci za eliminaciju toksičnih tvari iz krvi) zbog kronične bolesti bubrega
- djece od navršene 2 godine i adolescenata s kroničnom bolešću bubrega 4. i 5. (teško smanjenje mogućnosti normalnog funkcioniranja bubrega) ili na dijalizi.

Previše fosfora u krvi može dovesti do nakupljanja kalcija u tkivima (kalcifikacija). Rezultat toga može biti ukrućivanje krvnih žila, što otežava protok krvi tijelom. Može doći i do nakupljanja kalcija u mekim tkivima i kostima, što može prouzročiti crvenilo očiju, svrbež kože i bol u kostima.

Lijek veže fosfor iz hrane u vašem probavnom sustavu (želucu i crijevima). Time se smanjuje količina fosfora koja se može apsorbirati u krvotok te njegova razina u krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Velphoro

Nemojte uzimati Velphoro:

- ako ste alergični na saharoželjezov(III) oksihidroksid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako u povijesti bolesti imate poremećaj abnormalnog nakupljanja željeza u organima (hemokromatoza);
- ako imate bilo kakve druge poremećaje uzrokovane previsokom razinom željeza.

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Velphoro:

- ako ste imali peritonitis, upalu potrbušnice (tanko tkivo koje oblaže unutarnju stranu stijenke trbušne šupljine) u posljednja 3 mjeseca
- ako imate značajne probleme sa želucem i/ili jetrom
- ako ste podvrgnuti većem kirurškom zahvatu na želucu i/ili crijevima.

Ako niste sigurni odnosi li se išta od gore navedenog na vas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Lijek može uzrokovati crnu stolicu. Svako potencijalno krvarenje iz probavnog sustava (želudac i crijeva) može biti prikriveno stolicom crne boje. **Ako imate crnu stolicu i simptome poput povećanog umora ili nedostatka zraka, odmah se obratite svome liječniku** (pogledajte dio 4).

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost u djece mlađe od 2 godine još nije utvrđena. Stoga se lijek ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 2 godine.

Drugi lijekovi i Velphoro

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako uzimate bilo koji drugi lijek za koji je poznato da na njega utječe željezo (kao što su lijekovi koji sadrže djelatnu tvar alendronat (koristi se za liječenje određenih bolesti kostiju) ili doksiciklin (antibiotik)) ili postoji mogućnost da na njega utječe željezo (na primjer lijekovi koji sadrže djelatnu tvar levotiroksin (koristi se za liječenje poremećaja funkcije štitne žljezde)), svakako uzmite taj lijek najmanje jedan sat prije ili dva sata poslije uzimanja lijeka Velphoro. Upitajte svog liječnika ako niste sigurni.

Trudnoća i dojenje

Nema podataka o učinku ovog lijeka ako se primjenjuje u trudnica ili dojilja. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Vaš će Vam liječnik savjetovati trebate li uzimati Velphoro tijekom trudnoće na temelju procjene koristi i rizika za uzimanje tijekom trudnoće.

Ako dojite, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome trebate li nastaviti dojiti ili nastaviti terapiju lijekom Velphoro, uzimajući u obzir korist terapije lijekom Velphoro i korist dojenja za Vaše dijete.

Mala je vjerojatnost za prelazak ovog lijeka u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek nema znatnog utjecaja na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja alatima ili strojevima.

Velphoro sadrži saharozu i škrobove (ugljikohidrati)

Ako vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Lijek može štetiti zubima.

Lijek sadrži škrobove. Ako imate šećernu bolest trebate imati na umu da jedna tableta lijeka sadrži približno 1,4 g ugljikohidrata (što odgovara 0,116 zamjenskih jedinica kruha).

3. Kako uzimati Velphoro

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena preporučena početna doza:

- u djece od 6 do manje od 9 godina iznosi 750 mg željeza na dan *
- u djece i adolescenata od 9 do 12 godina iznosi 1000 mg željeza (2 tablete) na dan
- za odrasle i adolescente iznad 12 godina iznosi 1500 mg željeza na dan (3 tablete).

Liječnik može prilagoditi dozu tijekom liječenja, ovisno o razini fosfora u vašoj krvi.

Maksimalna preporučena doza:

- u djece od 6 do manje od 9 godina iznosi 2500 mg željeza (5 tableta) na dan
- u djece i adolescenata od 9 do 18 godina i odraslih iznosi 3000 mg željeza (6 tableta) na dan
- .

*Velphoro je dostupan i kao oralni prašak u vrećicama (jedna vrećica ekvivalentna je unosu 125 mg željeza) za primjenu kod djece od 2 do manje od 12 godina.

Način primjene lijeka

- Lijek uzimajte samo kroz usta.
- Uzmite tabletu tijekom obroka i žvačite je (ako je potrebno, tableta se može izdrobiti da bi vam bilo lakše). NEMOJTE ju progutati cijelu.
- Količinu tableta koja se dnevno uzima podijelite po broju obroka u danu.
- Tijekom uzimanja lijeka Velphoro morate se pridržavati preporučene prehrane i terapija koje Vam je propisao liječnik, kao što je nadomjestak kalcija, vitamin D₃ ili kalcimimetici (koji se uzimaju za liječenje problema s paratiroidnim žlijezdama).

Samo za pakiranja s blisterima:

- Razdvojite blister pakiranje na perforacijama.
- Odlijepite papirnatu foliju u kutu.
- Gurnite tabletu kroz aluminijsku foliju.

Ako uzmete više lijeka Velphoro nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, nemojte uzimati nove i odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Velphoro

Ako ste propustili dozu, jednostavno uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme uz obrok. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Velphoro

Nemojte prestati uzimati lijek prije nego što porazgovarate sa svojim liječnikom ili ljekarnikom zbog mogućeg porasta razina fosfora u krvi (pogledajte dio 1.).

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće razviti kod svakoga.

Crna stolica može se pojaviti vrlo često u bolesnika koji uzimaju Velphoro. Ako imate i simptome poput povećanog umora i nedostatka zraka, odmah se obratite svome liječniku (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”).

Sljedeće nuspojave također su prijavljene u bolesnika koji su uzimali ovaj lijek:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): proljev (obično se pojavljivao na početku liječenja i s vremenom je došlo do oporavka).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): mučnina, zatvor, povraćanje, probavne smetnje, bolovi u želucu i crijevima, plinovi, promjena boje zuba, promjena osjeta okusa.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): nadutost (nadimanje trbuha), upala želuca, nelagoda u truhu, otežano gutanje, vraćanje kiseline iz želuca (gastroezofagealna refluksna bolest), promjena boje jezika, niska ili visoka razina kalcija uočena u krvnim pretragama, umor, svrbež, osip, glavobolja, nedostatak zraka.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Velphoro

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, boci ili blisteru iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon prvog otvaranja boce, tablete za žvakanje mogu se koristiti 90 dana.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Velphoro sadrži

- Djelatna tvar je saharoželjezov(III) oksihidroksid koji se sastoji od polinuklearnog željezovog(III) oksihidroksida, saharoze i škrobova. Jedna tableta za žvakanje sadrži saharoželjezov oksihidroksid u količini koja odgovara količini od 500 mg željeza. Jedna tableta sadrži i 750 mg saharoze i 700 mg škrobova. Dodatne informacije o saharozi i škrobovima pogledajte u dijelu 2.
- Drugi sastojci su aroma šumskih bobica, neohesperidindihidrohalton, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid.

Kako Velphoro izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete za žvakanje su smeđe, okrugle, tablete s utisnutim znakom PA500 na jednoj strani. Tablete imaju promjer od 20 mm i debljine su 6,5 mm.

Tablete su pakirane u bocama od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i zaštitnom folijom na grlu bočice ili u aluminijskom blister pakiranju sigurnom za djecu.

Velphoro je dostupan u pakiranjima koja sadrže 30 ili 90 tableta za žvakanje. Višestruka pakiranja dostupna su za blister pakiranja s 90 tableta za žvakanje (sadrže 3 pojedinačna pakiranja sa po 30 × 1 tabletom za žvakanje).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku kontaktirajte nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Velphoro 125 mg oralni prašak u vrećici željezo u obliku saharoželjezovog(III) oksihidroksida

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Velphoro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Velphoro
3. Kako uzimati Velphoro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Velphoro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Velphoro i za što se koristi

Velphoro je lijek koji sadrži djelatnu tvar saharoželjezov(III) oksihidroksid, koja se sastoji od željeza, šećera (saharoze) i škrobova.

Lijek se upotrebljava za kontrolu visokih razina fosfora u krvi (hiperfosfatemije) u:

- odraslih bolesnika koji su na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi (postupci za eliminaciju toksičnih tvari iz krvi) zbog kronične bolesti bubrega
- djece od navršene 2 godine i adolescenata s kroničnom bolešću bubrega 4. i 5. (teško smanjenje mogućnosti normalnog funkcioniranja bubrega) ili na dijalizi.

Previše fosfora u krvi može dovesti do nakupljanja kalcija u tkivima (kalcifikacija). Rezultat toga može biti ukrućivanje krvnih žila, što otežava protok krvi tijelom. Može doći i do nakupljanja kalcija u mekim tkivima i kostima, što može prouzročiti crvenilo očiju, svrbež kože i bol u kostima.

Lijek veže fosfor iz hrane u vašem probavnom sustavu (želucu i crijevima). Time se smanjuje količina fosfora koja se može apsorbirati u krvotok te njegova razina u krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Velphoro

Nemojte uzimati Velphoro:

- ako ste alergični na saharoželjezov(III) oksihidroksid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako u povijesti bolesti imate poremećaj abnormalnog nakupljanja željeza u organima (hemokromatoza);
- ako imate bilo kakve druge poremećaje uzrokovane previsokom razinom željeza.

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Velphoro:

- ako ste imali peritonitis, upalu potrbušnice (tanko tkivo koje oblaže unutarnju stranu stijenke trbušne šupljine) u posljednja 3 mjeseca,
- ako imate značajne probleme sa želucem i/ili jetrom,
- ako ste podvrgnuti većem kirurškom zahvatu na želucu i/ili crijevima.

Ako niste sigurni odnosi li se išta od gore navedenog na vas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Lijek može uzrokovati crnu stolicu. Svako potencijalno krvarenje iz probavnog sustava (želudac i crijeva) može biti prikriveno stolicom crne boje. **Ako imate crnu stolicu i simptome poput povećanog umora ili nedostatka zraka, odmah se obratite svome liječniku** (pogledajte dio 4).

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost u djece mlađe od 2 godine još nije utvrđena. Stoga se lijek ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 2 godine.

Drugi lijekovi i Velphoro

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako uzimate bilo koji drugi lijek za koji je poznato da na njega utječe željezo (kao što su lijekovi koji sadrže djelatnu tvar alendronat (koristi se za liječenje određenih bolesti kostiju) ili doksiciklin (antibiotik)) ili postoji mogućnost da na njega utječe željezo (na primjer lijekovi koji sadrže djelatnu tvar levotiroksin (koristi se za liječenje poremećaja funkcije štitne žljezde)), svakako uzmite taj lijek najmanje jedan sat prije ili dva sata poslije uzimanja lijeka Velphoro. Upitajte svog liječnika ako niste sigurni.

Trudnoća i dojenje

Nema podataka o učinku ovog lijeka ako se primjenjuje u trudnica ili dojilja. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Vaš će Vam liječnik savjetovati trebate li uzimati Velphoro tijekom trudnoće na temelju procjene koristi i rizika za uzimanje tijekom trudnoće.

Ako dojite, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome trebate li nastaviti dojititi ili nastaviti terapiju lijekom Velphoro, uzimajući u obzir korist terapije lijekom Velphoro i korist dojenja za Vaše dijete.

Mala je vjerojatnost za prelazak ovog lijeka u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek nema znatnog utjecaja na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja alatima ili strojevima.

Velphoro sadrži saharozu i škrobove (ugljikohidrati)

Ako vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Lijek može štetiti zubima.

Lijek sadrži škrobove. Ako imate šećernu bolest, trebate imati na umu da jedna vrećica praška Velphoro sadrži približno 0,7 g ugljikohidrata (odgovara 0,056 zamjenskih jedinica kruha).

3. Kako uzimati Velphoro

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odgovarajuću dozu za djecu u dobi od 2 i više godina odredit će liječnik na temelju djetetove dobi. Početna doza oralnog praška Velphoro uzima se tri puta na dan uz hranu, kako je prikazano u nastavku:

Dob djeteta	Preporučena početna dnevna doza
2 do manje od 6 godina	500 mg željeza (4 vrećice)
6 do manje od 9 godina	750 mg željeza (6 vrećica)
9 do manje od 12 godina	1000 mg željeza (2 tablete ili 8 vrećica)

Liječnik može prilagoditi dozu tijekom liječenja, ovisno o razini fosfora u vašoj krvi.

Velphoro je dostupan i kao tablete za žvakanje koje se mogu primjenjivati za djecu i adolescente od 6 do 18 godina i za odrasle.

Maksimalna preporučena doza:

- u djece od 2 do manje od 6 godina iznosi 1250 mg željeza (10 vrećica) na dan
- u djece od 6 do manje od 9 godina iznosi 2500 mg željeza (5 tableta) na dan
- u djece i adolescenata od 9 do 18 godina iznosi 3000 mg željeza (6 tableta) na dan.

Način primjene lijeka

- Lijek uzimajte isključivo uz obrok.
- Pomiješajte oralni prašak Velphoro s:
 - malom količinom kašaste hrane, kao što je kašica od jabuke, ili
 - malom količinom negaziranog pića ili vode
- Prašak se neće potpuno otopiti te će ostati u suspenziji crvenosmeđe boje.
- Suspenziju praška popijte u roku od 30 minuta od pripreme.
- Ako je potrebno, ponovno promiješajte prašak neposredno prije nego što ga popijete.
- Oralni prašak Velphoro nemojte zagrijavati (npr. u mikrovalnoj pećnici) i nemojte ga dodavati u zagrijanu hranu ili tekućine.
-
- Tijekom uzimanja lijeka Velphoro morate se pridržavati preporučene prehrane i terapija koje Vam je propisao liječnik, kao što je nadomjestak kalcija, vitamin D₃ ili kalcimimetici (koji se uzimaju za liječenje problema s paratiroidnim žlijezdama).

Ako uzmete više lijeka Velphoro nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše vrećica oralnog praška, nemojte uzimati nove i odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Velphoro

Ako ste propustili dozu, jednostavno uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme uz obrok. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Velphoro

Nemojte prestati uzimati lijek prije nego što porazgovarate sa svojim liječnikom ili ljekarnikom zbog mogućeg porasta razina fosfora u krvi (pogledajte dio 1.).

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće razviti kod svakoga.

Crna stolica može se pojaviti vrlo često u bolesnika koji uzimaju Velphoro. Ako imate i simptome poput povećanog umora i nedostatka zraka, odmah se obratite svome liječniku (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”).

Sljedeće nuspojave također su prijavljene u bolesnika koji su uzimali ovaj lijek:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): proljev (obično se pojavljivao na početku liječenja i s vremenom je došlo do oporavka).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): mučnina, zatvor, povraćanje, probavne smetnje, bolovi u želucu i crijevima, plinovi, promjena boje zuba, promjena osjeta okusa.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): nadutost (nadimanje trbuha), upala želuca, nelagoda u truhu, otežano gutanje, vraćanje kiseline iz želuca (gastroezofagealna refluksna bolest), promjena boje jezika, niska ili visoka razina kalcija uočena u krvnim pretragama, umor, svrbež, osip, glavobolja, nedostatak zraka.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Velphoro

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili vrećici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Uzmite otopljenu suspenziju u roku od 30 minuta od otapanja.

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Velphoro sadrži

- Djelatna tvar je saharoželjezov(III) oksihidroksid koji se sastoji od polinuklearnog željezovog(III) oksihidroksida, saharoze i škrobova. Jedna vrećica sadrži saharoželjezov(III)

- oksidhidroksid u količini koja odgovara količini od 125 mg željeza. Jedna vrećica sadrži i 187 mg saharoze i 175 mg škrobova. Dodatne informacije o saharozi i škrobovima pogledajte u dijelu 2.
- Drugi su sastojci maltodekstrin, mikrokristalna celuloza, ksantan guma, koloidni bezvodni silicijev dioksid.

Kako Velphoro izgleda i sadržaj pakiranja

Oralni prašak Velphoro je crvenosmeđe boje, pakiran u dvostrukim vrećicama s jednom dozom sa zaštitom za djecu.

Oralni prašak Velphoro dostupan je u pakiranjima koja sadrže 90 vrećica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku kontaktirajte nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.