

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fexeric 1 g filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1g koordinationskompleks af jerncitrat (svarende til 210 mg ferrijern).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder sunset yellow FCF (E110) (0,99 mg) og Allura Red AC (E129) (0,70 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Ferskenfarvet, oval filmovertrukket tablet præget med "KX52". Tabletterne er 19 mm lange, 7,2 mm tykke og 10 mm brede.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fexeric er indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos voksne patienter med kronisk nyresygdom (CKD).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Startdosis

Den anbefalede startdosis for Fexeric er 3 til 6 g (3 til 6 tabletter) om dagen baseret på koncentrationen af fosfor i serum.

CKD-patienter, som ikke er i dialyse, kræver den laveste startdosis på 3 g (3 tabletter) om dagen.

Fexeric skal tages i opdelte doser sammen med eller umiddelbart efter dagens måltider.

Patienter, der tidligere har været i behandling med andre fosfatbindere, og som skifter til Fexeric, skal starte med at tage 3 til 6 g (3 til 6 tabletter) om dagen.

Patienter, der er i behandling med dette lægemiddel, skal overholde den ordinerede diæt med lavt fosfatindhold.

Dosistitrering

Koncentrationen af fosfor i serum skal kontrolleres inden for 2 til 4 uger efter påbegyndelse af behandling med Fexeric eller ændring af dosis, og cirka hver 2. til 3. måned, når koncentrationen har stabiliseret sig. Dosis kan efter behov øges eller nedsættes med 1 til 2 g (1 til 2 tabletter) om dagen med et interval på 2 til 4 uger for at fastholde koncentrationen af fosfor i serum på det anbefalede målniveau op til maksimalt 12 g (12 tabletter) om dagen.

Der foreligger begrænsede data for doser på over 9 g (9 tabletter) om dagen hos CKD-patienter, der ikke er i dialyse. Derfor skal doser på mere end 9 g/dag anvendes med forsigtighed til denne population.

Fexeric skal seponeres midlertidigt, hvis fosfor i serum er < 3 mg/dl, og genoptages med en lavere dosering, når koncentrationen af fosfor i serum igen ligger inden for det tilsigtede interval.

Behandling med Fexeric kan føre til forhøjet ophobning af jern, særligt hos patienter der er i samtidig intravenøs behandling med jern. Fexeric skal seponeres midlertidigt, hvis koncentrationen af ferritin i serum overstiger 800 ng/ml (se pkt. 4.4)

Der foreligger begrænsede data om langtidssikkerheden hos patienter, der ikke er i dialyse, og patienter i peritonealdialyse (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Fexerics sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre patienter

Fexeric har været administreret til mere end 400 patienter ≥ 65 år i studier, hvor dosis blev titreret med henblik på at opnå tilsigtede koncentrationer af fosfor i serum. De ældre patienter blev behandlet i henhold til det anbefalede dosisregime uden nogen sikkerhedsproblemer. Erfaringen fra kliniske studier med patienter over 75 år er begrænset.

Leverinsufficiens

Erfaringen fra kliniske studier med patienter med leverinsufficiens er begrænset. Det betragtes ikke som nødvendigt at reducere dosis, men patienter med leverinsufficiens skal påbegynde behandlingen med den lave startdosis på 3 g (3 tabletter) om dagen (se pkt. 5.1).

Administration

Til oral anvendelse. Tabletterne skal tages hele.

Patienten skal tage Fexeric sammen med eller umiddelbart efter måltiderne. Den samlede daglige dosis skal deles op og tages sammen med dagens måltider.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Hypofosfatæmi
- Aktive alvorlige gastrointestinale lidelser (f.eks. gastrointestinal blødning)
- Hæmokromatose eller laboratorieanalyser der tyder på mulig hæmokromatose
- Andre tilstande, der involverer (primære eller sekundære) jernophobningssyndromer

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overvågning af jernparametre

Der ses en stigning i ferritin- og transferrinmætningen (TSAT) under anvendelse af Fexeric. Dette lægemiddel må kun anvendes i fravær af jernophobningssyndromer og med forsigtighed, hvis serumferritin stiger til over 500 ng/ml. Fexeric skal seponeres midlertidigt, hvis serumferritin overstiger 800 ng/ml. Signifikant forhøjede koncentrationer af ferritin i serum blev især observeret, når der blev givet samtidig behandling med intravenøst jern.

Alle patienter, der får dette lægemiddel, skal have deres serumjerndepotparametre (serumferritin og TSAT) undersøgt mindst hver tredje måned. Serumferritin og TSAT-koncentrationen stiger efter intravenøs administration af jern. Derfor skal der tages blodprøver med henblik på måling af serumjerndepotparametre på et tidspunkt, der er passende til at afspejle patientens jernstatus efter intravenøs administration af jern under hensyntagen til det anvendte produkt, den administrerede mængde jern og doseringshyppigheden, men mindst 7 dage efter intravenøs administration af jern.

Patienter, der er i behandling med Fexeric, må ikke behandles samtidig med andre orale jernpræparater.

Der er observeret et fald i brugen af intravenøst jern og erythropoiese-stimulerende stoffer (ESA) under anvendelse af dette lægemiddel. Der kan derfor være behov for at nedsætte patientens dosis af eller seponere intravenøst jern og/eller ESA'er.

Inflammatorisk tarmsygdom

Patienter med aktiv inflammatorisk tarmsygdom var udelukket fra kliniske forsøg. Fexeric bør kun anvendes til disse patienter efter en nøje vurdering af fordele og risici.

Generelt

Hver 1 g filmovertrukket tablet indeholder sunset yellow FCF (E110) (0,99 mg) og Allura Red AC (E129) (0,70 mg), som kan give anledning til en allergisk reaktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på Fexeric

Resultater fra undergruppeanalyser i det pivotale kliniske studie med dialysepatienter viser, at samtidig anvendelse af lægemidler, som ofte ordineres sammen til CKD patienter (fluoroquinoloner, tetracykliner, protonpumpehæmmere, thyreoideahormoner, sertralin, Vitamin D, warfarin, acetylsalicylsyre) ikke påvirker Fexerics virkning for så vidt angår dets evne til at reducere fosfor i serum.

Fexerics indvirkning på andre lægemidler

Eftersom citrat vides at øge optagelsen af aluminium, skal aluminiumsbaserede stoffer undgås, mens patienten er i behandling med Fexeric.

Behandling med Fexeric kan føre til forhøjet ophobning af jern, særligt hos patienter der er i samtidig intravenøs behandling med jern. Patienter med forhøjet ferritin der får intravenøst jern, kan have behov for dosisreduktion eller seponering af behandlingen med intravenøst jern.

Der er observeret et fald i behovet for ESA under anvendelse af Fexeric. Det kan derfor være relevant at nedsætte dosis af ESA'er.

I lægemiddelinteraktionsstudier hos raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner nedsatte Fexeric biotilgængeligheden af samtidigt administreret ciprofloxacin (målt som arealet under kurven [AUC]) med cirka 45 %. Der sås imidlertid ingen interaktion, når Fexeric og ciprofloxacin blev taget med 2 timers mellemrum. Derfor bør ciprofloxacin ikke tages på samme tid som Fexeric men mindst 2 timer før eller efter. Fexeric ændrede ikke følgende lægemidlers biotilgængelighed ved samtidig administration: clopidogrel, digoxin, diltiazem, glimepirid, losartan.

I *in vitro*-studier viste visse antibiotika (doxycyclin, cefdinir), antikonvulsiva (valproatnatrium), antidepressiva (sertralin HCl), bisphosphonat (alendronatnatrium), antiparkinson-midler (levodopa) og immunosuppressanter (methotrexat), at de potentielt kan interagere med Fexeric: ethvert af disse eller andre lægemidler, som potentielt kan interagere med Fexeric, skal tages mindst 2 timer før eller efter Fexeric.

Eftersom jernbaserede præparater vides at nedsætte optagelsen af levothyroxin (thyroxin), skal lægen overveje monitorering af passende markører eller kliniske tegn på virkning, hvis disse lægemidler administreres samtidig med Fexeric.

I forbindelse med samtidig behandling med produkter med et snævert terapeutisk vindue skal den kliniske effekt/bivirkninger overvåges ved igangsættelse af behandling med eller dosisjustering af Fexeric eller det samtidige produkt, selv om potentialet for lægemiddelinteraktion synes at være lavt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet og kvinder i den fertile alder

Der foreligger ingen data fra anvendelse af koordinationskompleks af jerncitrat til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Fexeric bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om koordinationskompleks af jerncitrat/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttet, om amning eller behandling med Fexeric skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data for Fexerics potentielle indvirkning på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fexeric påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger under behandling af dialyseafhængige patienter med kronisk nyresygdom (CKD 5D) var misfarvning af fæces og diarré, som forekom hos henholdsvis 18 % og 13 % af patienterne. Disse bivirkninger er karakteristiske for jernholdige lægemidler og går over med tiden også ved fortsat dosering. Alle alvorlige bivirkninger var af gastrointestinal art (abdominalsmerte, konstipation, diarré, gastritis, erosiv gastritis og hæmatemese). Disse alvorlige bivirkninger var ikke almindelige (færre end 1 tilfælde pr. 100 patienter) og blev hver især indberettet for 0,2 % (1/577) af de CKD 5D-patienter, som fik Fexeric.

De hyppigst indberettede bivirkninger under behandlingen af ikke-dialyseafhængige CKD-patienter (CKD ND) var misfarvning af fæces, konstipation og diarré, som forekom hos henholdsvis 27 %, 13 % og 11 % af patienterne. Ingen af de indberettede alvorlige bivirkninger i Studie 204 blev betragtet som muligvis relateret til Fexeric. I de resterende studier med ikke-dialysekrævende patienter var i alt 3 af de alvorlige bivirkninger, der indberettedes for 2 patienter, af gastrointestinal art (sår i mave-tarm-kanalen, gastriske polypper og colonpolypper).

Der er set stigninger i ferritin og TSAT over sikkerhedstærsklerne i forbindelse med anvendelse af Fexeric.

Tabel over bivirkninger

Fexerics sikkerhed ved behandling af hyperfosfatæmi er blevet undersøgt i 18 kliniske forsøg, der involverede i alt 1388 CKD 5D-patienter med en behandlingsvarighed på op til 2 år og 145 CKD ND-patienter med en behandlingsvarighed på fra 12 uger til 1 år.

For så vidt angår CKD 5D-patienterne, baseres den primære sikkerhedsevaluering på den integrerede analyse af data fra 4 studier, der involverede 557 CKD 5D-patienter, der blev behandlet med Fexeric i op til 1 år. For så vidt angår CKD ND-patienterne, baseres den primære sikkerhedsevaluering på data fra det pivotale studie (Studie 204), hvor 75 patienter blev behandlet med Fexeric i 12 uger. De bivirkninger, der blev indberettet hos CKD 5D- og CKD ND-patienter, præsenteres henholdsvis i tabel 1 og 2 herunder. Hyppigheden af bivirkninger defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og meget sjælden ($< 1/10\,000$).

Tabel 1 Bivirkninger observeret under kliniske studier, hvor Fexeric blev administreret til CKD 5D-patienter på hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	
Ikke almindelig:	Bronchitis
Metabolisme og ernæring	
Ikke almindelig:	Nedsat appetit, hyperkaliæmi, hypofosfatæmi, øget appetit
Nervesystemet	
Ikke almindelig:	Svimmelhed, hovedpine
Hjerte	
Ikke almindelig:	Palpitationer, dyspnø
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig:	Malign hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig:	Lungeødem, hvæsende vejrtrækning
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarré, misfarvning af fæces
Almindelig:	Smerter/ubehag/distention i abdomen, konstipation, kvalme, opkastning
Ikke almindelig:	Unormal fæces, uregelmæssig afføring, tør mund, dysgeusi, dyspepsi, flatulens, hyppig afføring, gastritis, erosiv gastritis, gastroøsofageal reflukssygdom, hæmatemese, peptisk ulcus
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Pruritus, udslæt
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Inkontinens

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Smerte, tørst
Undersøgelser	
Ikke almindelig:	Unormale vejtrækningslyde, forhøjet serumferritin, forhøjet transferrinmætning, vægtøgning
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Ikke almindelig:	Muskelskade

Tabel 2 Bivirkninger observeret under kliniske studier, hvor Fexeric blev administreret til CKD ND-patienter.

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	
Almindelig:	Hypofosfatæmi
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarré, konstipation, misfarvning af fæces
Almindelig:	Smerter/ubehag i abdomen, kvalme, opkastning, hæmoroider, hæmatokeksi, slimet afføring, dyspepsi, flatulens, tør mund

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen data vedrørende overdosering af Fexeric hos mennesker. Hos CKD-patienter i dialyse var den maksimale undersøgte dosis 12 g (12 tabletter) Fexeric om dagen.

Overdosering af jern er farlig især hos børn og kræver øjeblikkelig indgriben. Symptomerne på akut overdosering af jern omfatter opkastning, diarré, abdominalsmerter, irritabilitet og sløvhed. Hvis det vides, eller der er mistanke om, at en person utilsigtet eller ved et uheld har indtaget en overdosis af Fexeric, skal der øjeblikkeligt søges lægehjælp.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af hyperkaliæmi og hyperfosfatæmi
ATC-kode: V03AE08

Virkningsmekanisme

Dette lægemiddel indeholder koordinationskompleks af jerncitrat som det aktive stof. Jernkomponenten reagerer med fosfat i kosten i mave-tarm-kanalen og udfælder fosfat som jernfosfat. Dette stof er uopløseligt og udskilles i afføringen, hvorved mængden af fosfat, der absorberes fra mave-tarm-kanalen, reduceres. Ved at binde fosfat i mave-tarm-kanalen og nedsætte absorptionen sænker Fexeric koncentrationen af fosfor i serum. Efter absorptionen omdannes citrat til bikarbonat i vævene.

Klinisk virkning

Fexerics evne til at kontrollere koncentrationen af fosfor i serum hos CKD-patienter blev fortrinsvis evalueret i et pivotalt, fase III-langtidsstudie (Studie 304) med CKD 5D-patienter og i et pivotalt 12-ugers, placebokontrolleret fase II-studie (Studie 204) med CKD ND-patienter med anæmi. Begge studier blev udført i nordamerikanske og/eller asiatiske patienter.

Som et sekundært endepunkt hos dialysepatienter og et co-primært endepunkt hos ikke-dialysepatienter blev Fexerics evne til at øge jerndepoterne også evalueret.

Virkninger på fosforhomeostase

I det pivotale dialysestudie 304 blev 441 CKD 5D-patienter randomiseret til at få Fexeric (n=292) eller aktiv kontrol (sevelamercarbonat og/eller calciumacetat; n=149) ublindet i 52 uger efter en 2-ugers udvaskningsperiode. Startdosis for Fexeric var 6 tabletter/dag (6 g/dag) i opdelte doser med måltider. Startdosis for den aktive kontrol var patientens dosis før udvaskningsperioden.

Dosis af fosfatbinder blev titreret efter behov for at fastholde en koncentration af fosfor i serum mellem 3,5 og 5,5 mg/dl, op til et maksimum på 12 g/dag. Non-inferioritet i forhold til sevelamercarbonat blev bestemt ved uge 12. Efter afslutningen af den 52 uger lange aktiv-kontrollerede periode kunne patienterne deltage i en 4-ugers placebo-kontrolleret periode, hvor de igen blev randomiseret til at få Fexeric (n=96) eller placebo (n=96).

Efter 12 ugers behandling var middelændringen ($\pm$ SD) i koncentrationen af fosfor i serum fra baseline $-2,02 \pm 2,0$ mg/dl for Fexeric og $-2,21 \pm 2,18$ mg/dl for sevelamercarbonat, hvilket påviser non-inferioritet for Fexeric i forhold til sevelamer. I løbet af den generelle 52-ugers aktiv-kontrollerede periode var faldet i fosfor i serum (cirka 2,0 mg/dl efter en op til 2 uger lang udvaskningsperiode) og procentdelen af patienter, som opnåede og fastholdt en koncentration af fosfor i serum $\leq 5,5$ mg/dl (cirka 62 %) sammenlignelige i både Fexeric- og den aktive kontrolgruppe (tabel 3). I løbet af den efterfølgende 4-ugers placebokontrollerede periode forblev koncentrationen af fosfor i serum stabil hos patienter, der fik Fexeric (middelfald på 0,24 mg/dl), hvorimod patienter, der fik placebo, havde en middelstigning på 1,79 mg/dl ($p < 0,0001$ for behandlingsforskel).

I det pivotale ikke-dialysestudie 204 fik i alt 148 CKD ND-patienter med hyperfosfatæmi og jermangelanæmi behandling med forsøgsmedicin. Der var 141 patienter i intent-to-treat-populationen (Fexeric: 72 patienter; Placebo: 69 patienter). Startdosis for Fexeric var 3 tabletter om dagen (3 g/dag) i opdelte doser med måltider og blev justeret efter behov til et maksimum på 12 g/dag med henblik på at opretholde en koncentration af fosfor i serum mellem 3,0 og 3,5 mg/dl.

I løbet af den 12 uger lange behandlingsperiode havde de patienter, der blev behandlet med Fexeric, et signifikant fald i koncentrationen af fosfor i serum sammenlignet med placebogruppen ($p < 0,001$ for behandlingsforskel) (tabel 3). Udskillelsen af fosfor og FGF-23 i urinen var også signifikant lavere i forhold til baseline hos CKD ND-patienter behandlet med Fexeric sammenlignet med patienter behandlet med placebo.

Tabel 3 Oversigt over effektparametre for fosforhomeostase ved uge 12 og uge 52 i Studie 304 (CKD 5D) og ved uge 12 i Studie 204 (CKD ND)

	Studie 304 (CKD 5D)		Studie 204 (CKD ND)	
Parameter	Fexeric (n=281)	Aktiv kontrol (n=146)	Fexeric (n=72)	Placebo (n=69)
Serumfosfor ved baseline (middel $\pm$ SD, mg/dl)	7,41 $\pm$ 1,6	7,56 $\pm$ 1,7	4,5 $\pm$ 0,61	4,7 $\pm$ 0,60
Ændring i serumfosfor fra baseline ved uge 12 ^s (middel $\pm$ SD, mg/dl)	-2,02 $\pm$ 2,0	-2,22 $\pm$ 2,1 (-2,21 $\pm$ 2,2 for sevelamer alene)	-0,7 $\pm$ 0,61	-0,3 $\pm$ 0,74
Ændring i serumfosfor fra baseline ved uge 52 (middel $\pm$ SD, mg/dl)	-2,03 $\pm$ 2,0	-2,18 $\pm$ 2,3	I/R	
Andel af serumfosforrespondere ved uge 12 (%)	60,9*	63,7*	69,4**	27,5**
Andel af serumfosforrespondere ved uge 52 (%)	62,3*	63,0*	I/R	

^s Primært endepunkt i Studie 304; co-primært endepunkt i Studie 204.

* Andel af patienter der opnåede serumfosfor $\leq$ 5,5 mg/dl hos CKD 5D-patienter.

** Andel af patienter der opnåede serumfosfor $\leq$ 4,0 mg/dl hos CKD ND-patienter.

I/R: Ikke relevant. SD: Standardafvigelse

Virkning på jernhomeostase

I det pivotale dialysestudie 304 havde CKD 5D-patienter, der blev behandlet med Fexeric, signifikant højere stigninger i ferritin- og TSAT-koncentration efter 52 ugers behandling (tabel 4) sammenlignet med patienter behandlet med aktiv kontrol, og signifikant lavere akkumuleret intravenøst jern (96 mod 149 mg/måned) og ESA-brug (7 713 mod 9.183 IE/uge) i løbet af den samme periode. I løbet af den 52 uger lange behandlingsperiode forblev hæmoglobin relativt stabilt i Fexeric-gruppen sammenlignet med den aktive kontrolgruppe (tabel 4).

I det pivotale ikke-dialysestudie 204 havde CKD ND-patienter, der blev behandlet med Fexeric, en signifikant forhøjelse af koncentrationen af TSAT, ferritin og hæmoglobin sammenlignet med placebogruppen efter 12 ugers behandling ($p < 0,001$ for behandlingsforskel for hvert parameter) (tabel 4).

Tabel 4 Oversigt over resultater for jernhomeostase ved uge 12 og uge 52 i Studie 304 (CKD 5D) og ved uge 12 i Studie 204 (CKD ND)

Parameter	Studie 304 (CKD 5D)		Studie 204 (CKD ND)	
	Fexeric (n=281)	Aktiv kontrol (n=146)	Fexeric (n=72)	Placebo (n=69)
Baseline TSAT (middel $\pm$ SD, %)	31,3 $\pm$ 11,2	30,8 $\pm$ 11,6	21,6 $\pm$ 7,4	21,0 $\pm$ 8,3
Ændring i TSAT fra baseline ved uge 12 ^s (middel $\pm$ SD, %)	8,8 $\pm$ 18,3	0,5 $\pm$ 15,8	10,2 $\pm$ 12,5	-1,0 $\pm$ 7,0
Ændring i TSAT fra baseline ved uge 52 (middel $\pm$ SD, %)	7,9 $\pm$ 18,3	-1,0 $\pm$ 14,9	I/R	
Baseline ferritin (middel $\pm$ SD, ng/ml)	592,8 $\pm$ 292,9	609,5 $\pm$ 307,7	115,8 $\pm$ 83,1	110 $\pm$ 80,9
Ændring i ferritin fra baseline ved uge 12 (middel $\pm$ SD, ng/ml)	162,7 $\pm$ 284,3	44,0 $\pm$ 270,4	73,5 $\pm$ 76,2	-4,4 $\pm$ 47,5
Ændring i ferritin fra baseline ved uge 52 (middel $\pm$ SD, ng/ml)	302,1 $\pm$ 433,7	22,4 $\pm$ 374,0	I/R	
Andel med ferritin > 500 ng/ml ved baseline	166 (59,1 %)	87 (59,6 %)	0	0
Andel med ferritin > 500 ng/ml ved uge 12	174 (61,9 %)	86 (58,9 %)	3 (4,2 %)	0
Andel med ferritin > 500 ng/ml ved uge 52	160 (56,9 %)	63 (43,2 %)	I/R	
Baseline Hgb (middel $\pm$ SD, g/dl)	11,61 $\pm$ 1,24	11,71 $\pm$ 1,26	10,5 $\pm$ 0,81	10,6 $\pm$ 1,1
Ændring i Hgb fra baseline ved uge 12 (middel $\pm$ SD, g/dl)	0,19 $\pm$ 1,41	-0,19 $\pm$ 1,53	0,4 $\pm$ 0,75	-0,2 $\pm$ 0,91
Ændring i Hgb fra baseline ved uge 52 (middel $\pm$ SD, g/dl)	-0,20 $\pm$ 1,34	-0,55 $\pm$ 1,59	I/R	

^s Co-primært endepunkt i Studie 204.

Alle øvrige parametre var sekundære eller eksploratoriske endepunkter i de to studier.

Hgb: hæmoglobin; I/R: ikke relevant; SD: standardafvigelse; TSAT: transferrinmætning

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Fexeric i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling for hyperfosfatæmi relateret til kronisk nyresygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Leverinsufficiens

Af de 557 patienter, som fik Fexeric i den poolede sikkerhedspopulation, var der 67 (12 %) patienter med tegn på leverdysfunktion ved baseline. Disse patienter blev behandlet i henhold til det anbefalede dosisregime uden nogen sikkerhedsproblemer.

Der var ingen tegn på leverinsufficiens eller signifikant ændring i leverenzymmer på tværs af de kliniske studier med Fexeric heller ikke i langtidsstudierne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ikke udført egentlige farmakokinetiske studier på grund af lægemidlets virkningsmekanisme, der fortrinsvis er lokal i mave-tarm-kanalen.

Undersøgelser af serumjerndepotparametre har vist, at der er en lav systemisk absorption af jern på cirka 1 % fra Fexeric.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det prækliniske program var baseret på 7 toksikologistudier med gentagne doser hos rotter og hunde. Målorganet for jerncitrats primære toksicitet er mave-tarm-kanalen med tegn på slimhindeerosion og akut til subakut inflammation af mave-tarm-kanalen ved høje doser hos hunde. Hos hunde uden jernmangel var de mikroskopiske og makroskopiske fund i overensstemmelse med tegn på ophobning af jern.

Data vedrørende Fexerics primære og sekundære farmakodynamik, sikkerhedsfarmakologi og farmakokinetik blev udledt fra toksikologistudier med gentagne doser og afslørede ingen sikkerhedsproblemer for mennesker.

Oplysninger om jerncitrats genotoksicitet, carcinogene potentiale, reproduktions- og udviklingstoksicitet stammer fra den videnskabelige litteratur. Data fra studier af carcinogenicitet har vist, at jerncitrat ikke er carcinogent hos mus og rotter, når det administreres intramuskulært eller subkutan. Jerncitrat var hverken mutagent i den bakterielle tilbagemutationsmåling (Ames' test) eller klastogent i kromosomaberrationstesten i fibroblaster fra kinesiske hamstere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Stivelse, prægelatiniseret
Calciumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid
Triacetin
Sunset Yellow FCF (E110)
Allura Red AC (E129)
Indigokarmin

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Holdbarhed efter første åbning af glasset: 60 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Hold glasset tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-glas med børnesikret låg med tørremiddel.
Pakningsstørrelse: 200 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Akebia Europe Limited
c/o Matheson
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1039/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. september 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Propak Health Ltd
3-4 Ballyboggan Industrial Estate
Ballyboggan Road
Finglas
Dublin 11
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionssikkerhedstudie efter tilladelse til markedsføring: en prospektiv, multicenterbaseret observationsundersøgelse af CKD patienter behandlet med Fexeric for at indhente oplysninger på lang sigt (over 2 år) om sikkerheden (herunder jernophobningshændelser, infektiøse og gastrointestinale hændelser), navnlig hos ældre og gamle patienter i EU, dialysepatienter (HD, PD) og patienter, der ikke er i dialyse, og derudover afspejle den specifikke risiko hos undergrupper for serumferritinniveauer > 500 ng/ml og hos patienter i intervallet 200 til < 500 ng/ml.	54 måneder efter første lancering i EU

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL TABLETFLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fexeric 210 mg filmovertrukne tabletter
Koordinationskompleks af jerncitrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 210 mg jern som jerncitrat koordinationskompleks.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også sunset yellow FCF (E110), Allura Red AC (E129), se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
200 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Opbevaringstid efter første åbning af flasken: 60 dage
Åbningsdato: (Kun tabletglas)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C
Hold glasset tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Akebia Europe Limited
c/o Matheson
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1039/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fexeric 1 g (kun karton)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Fexeric 1 g filmovertrukne tabletter

Koordinationskompleks af jerncitrat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fexeric
3. Sådan skal du tage Fexeric
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Fexeric indeholder et koordinationskompleks af jerncitrat som det aktive stof. Det bruges til at sænke forhøjede niveauer af fosfor i blodet hos voksne med nedsat nyrefunktion.

Der er fosfor i mange fødevarer. Patienter med nedsat nyrefunktion er ikke i stand til på passende måde at udskille fosfor fra kroppen. Dette kan føre til forhøjede niveauer af fosfor i blodet. Det er vigtigt at opretholde et normalt fosforniveau af hensyn til knoglernes og blodkarrenes sundhed og for at forebygge hudkløe, røde øjne, knoglesmerter eller knoglebrud.

I mave-tarm-kanalen binder Fexeric sig til fosfor, i det du spiser, og forhindrer dermed, at det bliver optaget i blodet. Det Fexeric-bundne fosfor udskilles derefter fra kroppen i afføringen.

Du er muligvis blevet bedt om at følge en særlig diæt med henblik på at forhindre, at koncentrationen af fosfor i blodet stiger til meget høje niveauer. Hvis dette er tilfældet, skal du blive ved med at følge denne specielle diæt også selv om du tager Fexeric.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fexeric

Tag ikke Fexeric

- hvis du er allergisk over for koordinationskomplekset af jerncitrat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du har et lavt indhold af fosfor i blodet
- hvis du lider af en alvorlig mave- eller tarmsygdom som f.eks. mave- eller tarmlblødning

- hvis du lider af hæmokromatose, en tilstand der gør, at kroppen optager for meget jern fra kosten
- hvis du har andre lidelser, der har at gøre med for meget jern

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Fexeric, hvis du har:

- for meget jern i kroppen
- tarmbetændelse

Monitoreringstest

Fexeric øger kroppens indhold af jern. Da for meget jern kan være skadeligt, vil du få taget blodprøver med regelmæssige mellemrum for at kontrollere jernindholdet. Disse blodprøver kan udgøre en del af de rutinemæssige prøver, du får taget på grund af din nyresygdom.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år. Fexerics sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Fexeric

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Følgende lægemidler kan påvirke eller blive påvirket af Fexeric:

- andre lægemidler, der indeholder jern
Fexeric indeholder jern, og lægen vil muligvis skulle justere dosis af andre jernholdige lægemidler.
- lægemidler, der indeholder aluminium
Fexeric må ikke tages samtidig med lægemidler, der indeholder aluminium.
- Du skal også fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager eller måske får brug for at tage nedenstående lægemidler: Lægen vil muligvis ændre dosis af disse lægemidler eller bede dig om at tage dem 2 timer før eller efter, du tager Fexeric. Det kan også blive aktuelt at tage blodprøver for at følge indholdet i blodet af disse lægemidler:
 - ciprofloxacin, doxycyclin, cefdinir: lægemidler til behandling af infektioner med bakterier
 - valproinsyre: et lægemiddel til behandling af epilepsi og sindslidelser
 - sertralin: et lægemiddel til behandling af depression
 - methotrexat: et lægemiddel til behandling af rheumatoid arthritis, cancer og hudsygdommen psoriasis
 - alendronat: et lægemiddel til behandling af nedsat knoglemasse og -tæthed
 - levodopa: et lægemiddel til behandling af Parkinsons sygdom
 - levothyroxin: et lægemiddel til behandling af mangel på skjoldbruskkirtelhormon

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

• **graviditet**

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge prævention, så længe behandlingen varer ved. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du spørge din læge til råds. Det vides ikke, om Fexeric har nogen virkning på det ufødte barn.

• **amning**

Sig det til lægen, hvis du gerne vil amme dit barn. Det vides ikke, om Fexeric udskilles i modermælken og om dette kan påvirke dit barn.

Trafik- og arbejdsikkerhed

Fexeric påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Fexeric indeholder sunset yellow FCF (E110) og Allura Red AC (E129)

Disse stoffer kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Fexeric

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den sædvanlige dosis er:

- **startdosis** for voksne: 3 til 6 tabletter i opdelte doser sammen med eller umiddelbart efter dagens hovedmåltider. Medicinen virker bedst, når den tages sammen med et måltid. Patienter, der ikke er i dialyse, skal begynde med den laveste startdosis: 3 tabletter i opdelte doser sammen med eller umiddelbart efter dagens måltider. Lægen kan beslutte at hæve eller sænke startdosen, afhængig af hvor meget fosfor, der er i dit blod. Lægen tager blodprøver med regelmæssige mellemrum for at holde øje med fosforkoncentrationen. Disse blodprøver kan udgøre en del af de rutinemæssige prøver, du får taget på grund af din nyresygdom.
- **maksimal** dosis: 12 tabletter dagligt i opdelte doser sammen med eller umiddelbart efter dagens måltider

Anvendelsesmåde

Tabletterne skal synkes hele med et glas vand sammen med eller umiddelbart efter måltiderne.

Hvis du har taget for meget Fexeric

Hvis du har taget for meget Fexeric, skal du sige det til din læge eller apotekspersonalet. Kontakt straks en læge eller en forgiftningscentral, hvis et barn ved et uheld kommer til at tage Fexeric.

Hvis du har glemt at tage Fexeric

Tag næste dosis til sædvanlig tid sammen med et måltid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Fexeric

Behandlingen for forhøjet koncentration af fosfor i blodet er normalt langvarig. Det er vigtigt, at du bliver ved med at tage Fexeric lige så længe, din læge ordinerer lægemidlet til dig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det omgående til lægen, hvis du oplever:

- kraftige mavesmerter eller forstoppelse (ikke almindeligt)
- blodig opkastning (ikke almindeligt)
- blod i afføringen (ikke almindeligt)

Følgende bivirkninger med Fexeric er indberettet hos dialysepatienter:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- misfarvning af afføring
- diarré

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- forstoppelse

- mavesmerter/ubehag
- udspilet eller oppustet mave
- kvalme, opkastning

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- ændringer i blodprøveresultater for jern
- nedsat eller øget appetit
- fordøjelsesbesvær, afgang af tarmluft
- betændelse i mavehinden, sår i maveslimhinden eller den første del af tarmen
- tilbageløb af mavesyre i spiserøret
- unormal afføring, uregelmæssig afføring
- lav koncentration af fosfor i serum
- mundtørhed
- smagsforstyrrelser
- hovedpine
- svimmelhed
- lav koncentration af kalium i serum
- inkontinens
- hududslæt, kløe
- hjertebanken
- åndenød, hvæsende åndedræt, unormale vejtrækningslyde
- smerter
- tørst
- bronchitis
- muskelskade
- vægtforøgelse
- væske i lungerne
- kraftigt forhøjet blodtryk

De mest almindelige bivirkninger (påvirker mere end 1 ud af 10 personer) hos patienter, der ikke er i dialyse, har også at gøre med maven eller tarmen:

- misfarvning af afføring
- diarré
- forstoppelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Hold glasset tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Skal anvendes inden 60 dage efter første åbning af glasset.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fexeric indeholder:

Aktivt stof: jerncitrat koordinationskompleks.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 g koordinationskompleks af jerncitrat (svarende til 210 mg jern).

Øvrige indholdsstoffer: prægellatiniseret stivelse, calciumstearat, hypromellose, titandioxid, triacetin, sunset yellow FCF (E110), allura red AC (E129), indigokarmin.

Udseende og pakningsstørrelser

Fexeric filmovertrukne tabletter er ferskenfarvede, ovale tabletter med "KX52" præget på den ene side. Tabletterne er 19 mm lange, 7,2 mm tykke og 10 mm brede.

Tabletterne er pakket i plastflasker med børnesikret låg. De leveres i én pakningsstørrelse med 200 tabletter pr. glas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Akebia Europe Limited

c/o Matheson

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

Irland

Fremstiller:

Propak Health Ltd.

3-4 Ballyboggan Industrial Estate

Ballyboggan Road

Finglas

Dublin 11

Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.