

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Fexeric 1 g filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 g järn(III)citrat som koordinationskomplex (motsvarande 210 mg järn(III)).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller para-orange (E110) (0,99 mg) och allurarött AC (E129) (0,70 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Persikofärgad ovalformad, filmdragerad tablett, präglad med "KX52". Tabletterna är 19 mm långa, 7,2 mm tjocka och 10 mm breda.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fexeric är avsett för kontroll av hyperfosfatemi hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos

Den rekommenderade startdosen med Fexeric är 3 till 6 g (3 till 6 tabletter) per dag baserat på nivåerna av serumfosfor.

Patienter med kronisk njursjukdom som inte får dialys behöver den lägre startdosen, 3 g (3 tabletter) per dag.

Fexeric måste tas i uppdelade doser tillsammans med eller omedelbart efter dagens måltider.

Patienter som tidigare stått på andra fosfatbindare och ställs om till Fexeric ska börja ta 3 till 6 g (3 till 6 tabletter) per dag.

Patienter som får detta läkemedel bör hålla sig till sina ordinerade kostor med lågt fosfatintag.

Dostitrering

Fosforkoncentrationerna i serum bör kontrolleras inom 2 till 4 veckor efter insättning eller ändring av dosen med Fexeric, och omkring varannan till var tredje månad när de är stabila.- Dosen kan vid

behov höjas eller sänkas med 1 till 2 g (1 till 2 tabletter) per dag med 2 till 4 veckors intervall för att bevara serumfosfor vid rekommenderade målnivåer upp till maximalt 12 g (12 tabletter) per dag. Det finns begränsade data för doser över 9 g (9 tabletter) per dag för patienter med kronisk njursjukdom som inte får dialys, och därför bör doser över 9 g/dag användas med försiktighet i denna population.

Fexeric bör tillfälligt sättas ut om serumfosfor är < 3 mg/dl och en lägre dos bör sättas in efter att serumfosfor har återgått till målintervallet.

Behandling med Fexeric kan leda till ökade järnförråd, särskilt hos patienter som får samtidig intravenös järnbehandling. Fexeric bör tillfälligt sättas ut om serumferritin överskrider 800 ng/ml (se avsnitt 4.4).

Långsiktiga säkerhetsdata är begränsade för patienter utan dialys och i peritonealdialys (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Fexerics säkerhet och effekt för barn och ungdomar i åldern 0–18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre population

Fexeric har administrerats till över 400 patienter i åldern ≥ 65 år i studier där dosen titrerades för att uppnå målnivåerna för serumfosfor. De äldre patienterna behandlades i enlighet med rekommenderat doseringsschema utan några säkerhetsproblem. Erfarenhet från kliniska studier på patienter över 75 år är begränsad.

Nedsatt leverfunktion

Erfarenhet från kliniska studier på patienter med nedsatt leverfunktion är begränsad. Ingen dosreduktion anses nödvändig men patienter med nedsatt leverfunktion bör inleda behandlingen vid den lägre startdosen, 3 g (3 tabletter) per dag (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

För oral användning. Tabletter ska tas hela.

Patienter måste ta Fexeric tillsammans med eller omedelbart efter måltid. Den totala dagliga dosen ska delas upp mellan dagens måltider.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypofosfatemi
- Aktiva allvarliga sjukdomar i magtarmkanalen (t.ex. gastrointestinal blödning)
- Hemokromatos eller laborietester som indikerar möjlig hemokromatos
- Andra järnöverskottssyndrom (primära eller sekundära)

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning av järnparametrar

Ökning av ferritin och transferrinmättnad (TSAT) ses vid användning av Fexeric. Läkemedlet får bara användas i frånvaro av järnöverskottssyndrom och ska användas med försiktighet om serumferritin överskrider 500 ng/ml. Fexeric bör tillfälligt sättas ut om serumferritin överskrider 800 ng/ml. I synnerhet sågs signifikant förhöjda ferritinnivåer vid samtidig användning av intravenöst järn.

Hos alla patienter som får detta läkemedel måste järnförrådsparametrarna i serum (serumferritin och TSAT) kontrolleras minst varje kvartal. Nivåerna av serumferritin och TSAT ökar efter tillförsel av intravenöst järn, och därför bör blodprov tas för att mäta järnförrådsparametrarna vid en lämplig tidpunkt som återspeglar patientens järnstatus efter behandling med intravenöst järn, med beaktande av den använda produkten, mängden tillfört järn och doseringsfrekvensen, men minst 7 dagar efter behandlingen med intravenöst järn.

Patienter som behandlas med Fexeric ska inte samtidigt behandlas med andra orala järnpreparat.

Minskning av användningen av intravenöst järn och erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) har setts med detta läkemedel. Därför kan patienter behöva sänkning, eller utsättning, av intravenöst järn och/eller ESL.

Inflammatorisk tarmsjukdom

Patienter med aktiv, symtomatisk inflammatorisk tarmsjukdom uteslöts ur de kliniska prövningarna. Fexeric får endast användas till dessa patienter efter noggrann övervägning av nytta-riskförhållandet.

Allmänt

Varje 1 g filmdragerad tablett innehåller para-orange (E110) (0,99 mg) och allurarött AC (E129) (0,70 mg) vilka kan ge allergisk reaktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på Fexeric

Resultaten från undergruppsanalyser i den kliniska huvudstudien på dialyspatienter visar att samtidig användning av ofta samordinerade läkemedel till patienter med kronisk njursjukdom (fluorkinoloner, tetracykliner, protonpumpshämmare, tyreoidhormon, sertralin, D-vitamin, warfarin, acetylsalicylsyra) inte påverkar effekten av Fexeric vad gäller dess förmåga att sänka serumfosfor.

Effekter av Fexeric på andra läkemedel

Eftersom citrat är känt för att öka absorptionen av aluminium bör aluminiumbaserade föreningar undvikas medan patienterna får Fexeric.

Behandling med Fexeric kan leda till ökade järnförråd, särskilt hos patienter som får samtidig intravenös järnbehandling. Patienter med förhöjda ferritinnivåer som får intravenöst järn kan behöva en sänkning av dosen eller utsättning av intravenös järnbehandling.

Minskning av användningen av erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) har setts med Fexeric. Därför kan patienterna behöva nedsättning av dosen med ESL.

I studier av läkemedelsinteraktion hos friska manliga och kvinnliga patienter sänkte Fexeric biotillgängligheten av samtidigt administrerat ciprofloxacin (enligt uppmätt area under kurvan [AUC]) med cirka 45 procent. Ingen interaktion sågs dock när Fexeric och ciprofloxacin togs med 2 timmars mellanrum. Därför bör inte ciprofloxacin tas samtidigt, utan minst 2 timmar före eller efter Fexeric. Fexeric ändrade inte biotillgängligheten av följande läkemedel vid samtidig administrering: clopidogrel, digoxin, diltiazem, glimepirid, losartan.

Vissa antibiotika (doxycyklin, cefdinir), antiepileptika (valproatnatrium), antidepressiva (sertraline HCl), bisfosfonat (alendronatnatrium), läkemedel mot Parkinsons sjukdom (levodopa) samt immunsuppressiva medel (metotrexat) från in vitro-studier visade en potential för interaktion med Fexeric: dessa eller andra läkemedel med en potential för interaktion med Fexeric bör tas minst 2 timmar före eller efter Fexeric.

Eftersom järnbaserade beredningar är kända för att minska absorptionen av levotyroxin (tyroxin) bör läkarna överväga att kontrollera lämpliga markörer eller kliniska tecken på effekt om dessa läkemedel administreras samtidigt med Fexeric.

Även om potentialen för interaktioner med läkemedel verkar låg vid samtidig behandling med produkter med liten terapeutisk bredd, bör klinisk effekt/oönskade händelser kontrolleras vid insättning eller dosjustering av Fexeric eller den samtidigt administrerade produkten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och kvinnor i fertil ålder

Det finns inga data från användningen av järn (III)citrat som koordinationskomplex i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Fexeric rekommenderas inte under graviditeten och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om järn(III)citrat som koordinationskomplex eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med Fexeric efter att man har tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om den potentiella effekten av Fexeric på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fexeric har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats för patienter med dialysberoende kronisk njursjukdom (CKD 5D, "dialysis-dependent chronic kidney disease") under behandling var missfärgad avföring och diarré hos 18 procent respektive 13 procent av patienterna. Dessa biverkningar är typiska för järninnehållande läkemedel och minskar med tiden vid fortsatt behandling. Samtliga allvarliga biverkningar var av gastrointestinal typ (buksmärta, förstoppning, diarré, gastrit, erosiv gastrit och hematemes). Dessa allvarliga biverkningar var mindre vanliga (färre än 1 fall per 100 patienter) och var och en av dem rapporterades hos 0,2 procent (1/557) av patienterna med CKD 5D som fick Fexeric.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats för patienter med icke-dialysberoende kronisk njursjukdom (CKD ND, "non-dialysis dependent CKD") under behandling var missfärgad avföring, förstoppning och diarré som förekom hos 27 procent, 13 procent respektive 11 procent av patienterna. Ingen av de rapporterade allvarliga händelserna i studie 204 ansågs eventuellt vara relaterad till Fexeric. I de återstående studierna utan dialys var sammanlagt tre allvarliga biverkningar som rapporterats för två patienter av gastrointestinal typ (sår i mag-tarmkanalen, gastriska polyper och kolonpolyper).

Ökning av serumferritin och TSAT över säkerhetströsklarna ses vid användning av Fexeric.

Tabell över biverkningar

Fexerics säkerhet vid behandling av hyperfosfatemi har undersökts i 18 kliniska prövningar på sammanlagt 1388 CKD 5D-patienter med behandlingstid på upp till 2 år och 145 CKD ND-patienter med behandlingstid på 12 veckor till 1 år.

Hos CKD 5D-patienterna bygger den primära utvärderingen av säkerheten på den integrerade analysen av data från 4 studier på 557 CKD 5D-patienter som behandlades med Fexeric i upp till 1 år. Hos CKD ND-patienterna bygger den primära utvärderingen av säkerheten på data från huvudstudien (studie 204), där 75 patienter behandlades med Fexeric under 12 veckor. Rapporterade biverkningar från CKD 5D-patienter och CKD ND-patienter presenteras i tabell 1 respektive 2. Frekvenserna av biverkningar anges enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$).

Tabell 1: Observerade biverkningar under kliniska studier där Fexeric administrerades till CKD 5D-patienter på hemodialys eller peritonealdialys.

Systemorganklass i MedDRA	Biverkning
Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga:	Bronkit
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga:	Minskad aptit, hyperkalemi, hypofosfatemi, ökad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga:	Yrsel, huvudvärk
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Hjärtklappning, dyspné
Blodkärl	
Mindre vanliga:	Malign hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Lungödem, pipande andning
Mag-tarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, missfärgad avföring
Vanliga:	Smärta/obehagskänsla/utspändhet i buken, förstoppning, illamående, kräkningar
Mindre vanliga:	Onormal avföring, oregelbunden tarmtömning, muntorrhet, dysgeusi, dyspepsi, flatulens, täta tarmtömningar, gastrit, erosiv gastrit, gastroesofageal refluxsjukdom, hematemes, peptiska sår
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Klåda, hudutslag
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Inkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Smärta, törst
Undersökningar	
Mindre vanliga:	Onormala andningsljud, ökat serumferritin, ökad transferrinmättnad, viktökning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanliga:	Muskelskada

Tabell 2: Observerade biverkningar under kliniska studier där Fexeric administrerades till CKD ND-patienter.

Systemorganklass i MedDRA	Biverkning
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	Hypofosfatemi
Mag-tarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, förstoppning, missfärgad avföring
Vanliga:	smärta/obehagskänsla i buken, illamående, kräkningar, hemorrojder, hematokesi, slemmig avföring, dyspepsi, flatulens, muntorrhet

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inga data om överdosering av Fexeric hos människa. Hos patienter med kronisk njursjukdom var den högsta studerade dosen 12 g (12 tabletter) Fexeric per dag.

Järnöverdosering är farligt, särskilt hos barn, och måste omedelbart åtgärdas. Symtomen på akut järnöverdosering innefattar kräkningar, diarré, buksmärta, irritabilitet och dåsighet. Om man vet eller misstänker att någon har råkat eller avsiktligt tagit en överdos med Fexeric ska läkare omedelbart uppsökas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av hyperkalemi och hyperfosfatemi
ATC-kod: V03AE08

Verkningsmekanism

Detta läkemedel innehåller järn(III)citrat i koordinationskomplex som aktiv substans. Järnkomponenten reagerar med dietärt fosfat i mag-tarmkanalen och fäller ut fosfat som järn(III)fosfat. Denna förening är olöslig och utsöndras i avföringen, vilket gör att mängden fosfat som tas upp från mag-tarmkanalen minskar. Genom att binda fosfatet i mag-tarmkanalen och minska dess upptag sänker Fexeric nivåerna av serumfosfor. Efter upptaget omvandlas citrat till bikarbonat i vävnaderna.

Klinisk effekt

Fexerics förmåga att kontrollera serumfosfor hos patienter med kronisk njursjukdom utvärderades främst i en långsiktig pivotal fas III-prövning (studie 304) på CKD 5D-patienter samt i en pivotal, 12 veckors placebokontrollerad fas II-prövning (studie 204) på CKD ND-patienter med anemi. Båda studierna utfördes på nordamerikanska och/eller asiatiska patienter. Som sekundärt effektmått hos dialyspatienter, och ett koprimärt effektmått hos icke-dialyspatienter, utvärderades även Fexerics förmåga att öka järnförråden.

Effekter på fosforhomeostas

I dialyshuvudstudien 304 randomiserades 441 CKD 5D-patienter med hyperfosfatemi efter en 2 veckors washout-period, för att få Fexeric (n=292) eller aktiv kontroll (sevelamerkarbonat och/eller kalciumacetat; n=149) öppen studie under 52 veckor.- Startdosen av Fexeric var 6 tabletter/dag (6 g/dag), i delade doser tillsammans med måltid. Startdosen av den aktiva kontrollen var patientens dos före washout-perioden.

Dosen av fosfatbindare titrerades efter behov för att hålla fosfornivåerna i serum på mellan 3,5 och 5,5 mg/dl, till maximalt 12 g/dag. Non-inferioritet gentemot sevelamerkarbonat bestämdes vid vecka 12. Efter att ha slutfört 52-veckorsperioden av aktiv kontroll kunde patienterna delta i en 4 veckors placebokontrollerad period där de återrandomiserades för att få Fexeric (n=96) eller placebo (n=96).--

Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga (\pm SD) förändringen av serumfosfor från utgångsvärdet $-2,02 \pm 2,0$ mg/dl för Fexeric och $-2,21 \pm 2,18$ mg/dl för sevelamerkarbonat, vilket visade på Fexerics non-inferioritet gentemot sevelamer. Under den totala 52-veckorsperioden av aktiv kontroll var minskningen av serumfosfor (cirka 2,0 mg/dl efter en 2 veckors washout-period) och procentandelen patienter som uppnådde och behöll serumfosfor $\leq 5,5$ mg/dl (cirka 62 procent) jämförbara i både Fexeric-gruppen och den aktiva kontrollgruppen (tabell 3).- Under den efterföljande 4-veckorsperioden av placebokontroll förblev serumfosfornivåerna stabila hos patienterna som fick Fexeric (genomsnittlig minskning på 0,24 mg/dl), men minskade hos patienterna som fick placebo med i genomsnitt 1,79 mg/dl ($p < 0,0001$ för behandlingsskillnad).-

I huvudstudien 204 utan dialys fick sammanlagt 148 CKD N-patienter med hyperfosfatemi och järnbristanemi behandling med studieläkemedlet; det fanns 141 patienter i "intent-to-treat"-populationen (Fexeric: 72 patienter; placebo: 69 patienter). Startdosen med Fexeric var 3 tabletter per dag (3 g/dag) i delade doser tillsammans med måltid vilken justerades efter behov till högst 12 g/dag för att hålla fosfornivåerna i serum på mellan 3,0 och 3,5 mg/dl.

Under den 12 veckor långa behandlingsperioden hade patienterna som behandlades med Fexeric en signifikant minskning av serumfosfor, jämfört med placebogruppen ($p < 0,001$ för behandlingsskillnad) (tabell 3). Även urinutsöndringen av fosfor och FGF-23 var signifikant sänkta jämfört med utgångsvärdet hos CKD ND-patienter som behandlades med Fexeric jämfört med patienter som behandlades med placebo.

Tabell 3: Sammanfattning av effektparametrar för fosforhomeostas vecka 12 och vecka 52 i studie 304 (CKD 5D) samt vecka 12 i studie 204 (CKD ND)

Parameter	Studie 304 (CKD 5D)		Studie 204 (CKD ND)	
	Fexeric N=281	Aktiv kontroll N=146	Fexeric N=72	Placebo N=69
Utgångsvärde serumfosfor (medelvärde ± SD, mg/dl)	7,41 ± 1,6	7,56 ± 1,7	4,5 ± 0,61	4,7 ± 0,60
Förändring av serumfosfor från utgångsvärde vecka 12 [§] (medelvärde ± SD, mg/dl)	-2,02 ± 2,0	-2,22 ± 2,1 (-2,21 ± 2,2 endast för sevelamer)	-0,7 ± 0,61	-0,3 ± 0,74
Förändring av serumfosfor från utgångsvärde vecka 52 (medelvärde ± SD, mg/dl)	-2,03 ± 2,0	-2,18 ± 2,3	NAP	
Andel svarande på serumfosfor vecka 12 (%)	60,9*	63,7*	69,4**	27,5**
Andel svarande på serumfosfor vecka 52 (%)	62,3*	63,0*	NAP	

[§] Primärt effektmått i studie 304; koprimaryt effektmått i studie 204.

*Andel patienter som uppnådde serumfosfor ≤ 5,5 mg/dl hos CKD 5D-patienter;

**Andel patienter som uppnådde serumfosfor ≤ 4,0 mg/dl hos CKD ND-patienter

NAP: ej relevant; SD: standardavvikelse

Effekter på järnhomeostas

I dialyshuvudstudien 304 hade CKD 5D-patienterna som behandlades med Fexeric, jämfört med patienterna som behandlades med aktiv kontroll, signifikant större ökning av ferritin- och TSAT-nivåerna efter 52 veckors behandling (tabell 4), och signifikant lägre kumulativt intravenöst järn (96 mot 149 mg/månad) och ESA-användning (7,713 mot 9,183 IU/vecka) under samma period. Under den 52 veckor långa behandlingsperioden förblev hemoglobinet relativt stabilt i Fexeric-gruppen jämfört med den aktiva kontrollgruppen (tabell 4).

I huvudstudien 204 utan dialys hade CKD ND-patienterna som behandlades med Fexeric signifikant förhöjda serumnivåer av TSAT, ferritin och hemoglobin jämfört med placebogrupper efter 12 veckors behandling (p<0,001 för behandlingsskillnad för varje parameter) (tabell 4).

Tabell 4: Sammanfattning av resultaten för järnhomeostas vecka 12 och vecka 52 i studie 304 (CKD 5D) och vecka 12 i studie 204 (CKD ND)

Parameter	Studie 304 (CKD 5D)		Studie 204 (CKD ND)	
	Fexeric N=281	Aktiv kontroll N=146	Fexeric N=72	Placebo N=69
Utgångsvärde TSAT (medelvärde ± SD, %)	31,3 ± 11,2	30,8 ± 11,6	21,6 ± 7,4	21,0 ± 8,3
TSAT-förändring från utgångsvärde vecka 12 [§] (medelvärde ± SD, %)	8,8 ± 18,3	0,5 ± 15,8	10,2 ± 12,5	-1,0 ± 7,0
TSAT-förändring från utgångsvärde vecka 52 (medelvärde ± SD, %)	7,9 ± 18,3	-1,0 ± 14,9	NAP	

Parameter	Studie 304 (CKD 5D)		Studie 204 (CKD ND)	
	Fexeric N=281	Aktiv kontroll N=146	Fexeric N=72	Placebo N=69
Utgångsvärde ferritin (medelvärde ± SD, ng/ml)	592,8 ± 292,9	609,5 ± 307,7	115,8 ± 83,1	110 ± 80,9
Ferritinförändring från utgångsvärde vecka 12 (medelvärde ± SD, ng/ml)	162,7 ± 284,3	44,0 ± 270,4	73,5 ± 76,2	-4,4 ± 47,5
Ferritinförändring från utgångsvärde vecka 52 (medelvärde ± SD, ng/ml)	302,1 ± 433,7	22,4 ± 374,0	NAP	
Andel med ferritin > 500 ng/ml vid utgångsvärde	166 (59,1 %)	87 (59,6 %)	0	0
Andel med ferritin > 500 ng/ml vecka 12	174 (61,9 %)	86 (58,9 %)	3 (4,2 %)	0
Andel med ferritin >500 ng/ml vecka 52	160 (56,9 %)	63 (43,2 %)	NAP	
Utgångsvärde Hgb (medelvärde ± SD, g/dl)	11,61 ± 1,24	11,71 ± 1,26	10,5 ± 0,81	10,6 ± 1,1
Hgb-förändring från utgångsvärde vecka 12 (medelvärde ± SD, g/dl)	0,19 ± 1,41	-0,19 ± 1,53	0,4 ± 0,75	-0,2 ± 0,91
Hgb-förändring från utgångsvärde vecka 52 (medelvärde ± SD, g/dl)	-0,20 ± 1,34	-0,55 ± 1,59	NAP	

[§] Koprimaryt effektmått i studie 204.

Alla övriga parametrar var sekundära eller explorativa effektmått i de två studierna.

Hgb: hemoglobin; NAP: ej relevant; SD: standardavvikelse; TSAT: transferrinmättnad

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultaten för Fexeric för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandlingen av hyperfosfatemi i samband med kronisk njursjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Av de 557 patienter som fick Fexeric i den samlade säkerhetspopulationen uppvisade 67 (12 procent) patienter belägg för leverfunktionsrubbnig vid utgångsvärdet. Dessa patienter behandlades i enlighet med det rekommenderade doseringsschemat utan säkerhetsrisker.

Det fanns inga belägg för nedsatt leverfunktion eller signifikant ändrade leverenzymmer i någon av de kliniska studierna med Fexeric, inräknat de långsiktiga studierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Formella farmakokinetiska studier har inte genomförts eftersom läkemedlet primära verkningsmekanism främst är lokaliserad i mag-tarmkanalen.

När järnförrådsparametrarna undersöktes i serum framkom ett låggradigt systemiskt upptag av järn på cirka 1 procent från Fexeric.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det icke-kliniska programmet byggde på sju toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor och hundar. Målorganet för ferricitratets primära toxicitet är mag-tarmkanalen, med belägg för mukosaerosion och akut till subakut inflammation i mag-tarmkanalen hos hundar vid förhöjda doser. Efter att hundar mättats med järn var de mikroskopiska och makroskopiska fynden i levern förenliga med tecken på järnackumulering.

Data om Fexerics primära och sekundära farmakodynamik, säkerhetsfarmakologi och farmakokinetik hämtades från toxicitetsstudier med upprepad dosering, och uppvisade inga säkerhetsrisker för människa.

Information om ferricitratets genotoxicitet, karcinogena potential, toxicitet för reproduktion och utveckling överbyggades från den vetenskapliga litteraturen. Data från karcinogenicitetsstudier har visat att järn(III)citrat inte är karcinogent hos möss och råttor vid intramuskulär eller subkutan administrering. Järn(III)citrat var varken mutagent i den bakteriella tillbakamutationanalysen (Ames-test) eller klastogent i kromosomavvikelsestestet på fibroblasterna hos kinesisk dvärghamster.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Stärkelse, pregelatiniserad
Kalciumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid
Triacetin
Para-orange (E110)
Allurarött AC (E129)
Indigokarmin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Hållbarhet för öppnad burk: 60 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med barnskyddande förslutning med torkmedel.
Förpackningsstorlek: 200 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Keryx Biopharma UK Ltd.
Riverbank House
2 Swan Lane
London
EC4R 3TT
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1039/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 september 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom sex månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Utföra en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning (PASS): en prospektiv, observationell, multicenterstudie av CKD-patienter som behandlas med Fexeric för att få fram långsiktiga (2 år) säkerhetsdata (inklusive händelser med järnöverskott, infektions- och mag- och tarmhändelser), särskilt hos EU-patienter, äldre och mycket gamla patienter, patienter som genomgår dialys (HD, PD) och andra patienter, och dessutom återspegla den specifika risken hos undergrupper för serumferritinnivåer > 500 ng/ml, samt hos patienter i intervallet 200 till < 500 ng/ml.	54 månader efter första lansering inom EU.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Fexeric 1 mg filmdragerade tabletter
järn(III)citrat i koordinationskomplex

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg järn(III)citrat som koordinationskomplex (motsvarande 210 mg ferrijärn).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även para-orange (E110), allurarött AC (E129), se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
200 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat
Hållbarhet för öppnad burk: 60 dagar
Öppningsdatum: (Endast burk)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Keryx Biopharma UK Ltd.
Riverbank House
2 Swan Lane
London
EC4R 3TT
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1039/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fexeric 1 g (endast kartong)

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Fexeric 1 g filmdragerade tabletter järn(III)citrat som koordinationskomplex

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Fexeric är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Fexeric
3. Hur du tar Fexeric
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fexeric ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Fexeric är och vad det används för

Fexeric innehåller järn(III)citrat som koordinationskomplex som aktivt innehållsämne. Hos vuxna med nedsatt njurfunktion används det för att sänka höga fosfornivåer i blodet.

Fosfor ingår i många livsmedel. Patienter med dåligt fungerande njurar förmår inte att på rätt sätt göra sig av med fosfor från kroppen. Detta kan leda till höga fosfornivåer i blodet. Att hålla fosfornivån normal är viktigt för att bevara friska ben och blodkärl och förebygga kliande hud, röda ögon, skelettsmärta eller benbrott.

I matsmältningskanalen binder Fexeric till fosfor i maten för att förhindra att den tas upp i blodet. Denna Fexeric-bundna fosfor utsöndras sedan från kroppen i avföringen.

Du kan ha fått rådet att du ska hålla en särskild kost för att förhindra att fosfor i ditt blod stiger till höga nivåer. Om så är fallet måste du fortsätta hålla denna särskilda kost även om du tar Fexeric.

2. Vad du behöver veta innan du tar Fexeric

Ta inte Fexeric

- om du är allergisk mot järn(III)citrat som koordinationskomplex eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har låga fosfornivåer i blodet,
- om du har en allvarlig mag- eller tarmsjukdom såsom mag- eller tarmlödning,
- om du har hemokromatos, ett tillstånd som gör att kroppen tar upp för mycket järn ur kosten,
- om du har någon annan sjukdom som är förknippad med för mycket järn.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Fexeric om

- du har för mycket järn i kroppen,
- du har en tarminflammation.

Kontroller

Fexeric ökar järnnivån i kroppen. Eftersom för mycket järn inte är säkert för kroppen, kommer blodprov att tas med jämna mellanrum för att kontrollera järnnivåerna. Detta blodprov kan ingå i dina rutinprov för din njursjukdom.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Fexerics säkerhet och effekt har inte studerats i denna population.

Andra läkemedel och Fexeric

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande läkemedel kan påverka eller påverkas av Fexeric:

- andra järninnehållande läkemedel
Fexeric innehåller järn och läkaren kan behöva justera dosen av dina andra järninnehållande läkemedel.
- aluminiuminnehållande läkemedel
Fexeric bör inte tas samtidigt som aluminiuminnehållande läkemedel.
- Tala också om för läkaren eller apotekspersonalen om du tar eller kan tänkas ta nedanstående läkemedel. Läkaren kommer kanske att ändra dosen på dessa läkemedel eller ge dig rådet att ta dessa läkemedel 2 timmar före eller efter Fexeric. Kanske vill läkaren också kontrollera nivåerna av dessa läkemedel i blodet:
 - ciprofloxacin, doxycyklin, cefdinir: läkemedel för behandling av bakterieinfektioner
 - valproinsyra: läkemedel för behandling av epilepsi och psykisk sjukdom
 - sertralin: ett läkemedel för behandling av depression
 - metotrexat: ett läkemedel för behandling av reumatoid artrit, cancer och hudsjukdomen psoriasis
 - alendronat: ett läkemedel för behandling av minskad benmassa och -täthet
 - levodopa: ett läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom
 - levotyroxin: ett läkemedel för behandling av brist på sköldkörtelhormon

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **graviditet**

Om du kan bli gravid måste du använda preventivmedel under behandlingen. Om du blir gravid under behandlingen måste du vända dig till läkare för råd. Det är inte känt om Fexeric har någon effekt på ofödda barn.

- **amning**

Tala om för läkaren om du vill amma ditt barn. Det är inte känt om Fexeric kan passera ut i bröstmjölken och påverka ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Fexeric har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Fexeric innehåller para-orange (E110) och allurarött AC (E129)

Dessa kan ge allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Fexeric

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:

- **startdos** för vuxna: 3 till 6 tabletter om dagen, i uppdelade doser, med eller omedelbart efter dagens huvudmåltider. Att ta tabletterna med tillsammans med en måltid hjälper läkemedlet att verka.

Patienter som inte får dialys behöver den lägre startdosen: 3 tabletter om dagen, i uppdelade doser, med eller omedelbart efter dagens måltider.

Läkaren kan minska eller öka startdosen beroende på fosfornivån i ditt blod. Läkaren kommer att regelbundet kontrollera fosfornivån. Detta blodprov kan ingå i dina rutinprov för din njursjukdom.

- **högsta** dos: 12 tabletter om dagen, i uppdelade doser, med eller omedelbart efter dagens måltider

Användningssätt

Ta tabletterna hela, med ett glas vatten, med eller omedelbart efter måltid.

Om du har tagit för stor mängd av Fexeric

Tala om för läkaren eller apotekspersonal om du har tagit för mycket Fexeric.

Kontakta omedelbart en läkare eller giftinformationscentral om ett barn har råkat ta Fexeric.

Om du har glömt att ta Fexeric

Ta nästa dos vid den vanliga tiden tillsammans med måltid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Fexeric

Höga fosfornivåer i blodet måste vanligtvis behandlas under lång tid. Det är viktigt att du fortsätter ta Fexeric så länge som läkaren förskriver läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare om du upplever:

- svår buksmärta eller förstoppning (mindre vanligt)
- blodiga kräkningar (mindre vanligt)
- blodig avföring (mindre vanligt)

Följande biverkningar har rapporterats med Fexeric hos dialyspatienter:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- missfärgad avföring
- diarré

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förstoppning,
- smärta/obehagskänsla i buken
- utspändhet eller uppsvälldhet i buken
- illamående, kräkningar

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- förändringar av järnnivån i blodprovresultat
- minskad eller ökad aptit
- matsmältningsbesvär, gasbildning
- inflammation i magsäckens slemhinna, sår i magsäckens slemhinna eller första delen av tarmen
- uppstötning av magsäcksinnehåll i matstrupen
- onormal avföring, oregelbunden tarmtömning
- låga fosfornivåer i serum
- muntorrhet
- smakrubbning
- huvudvärk
- yrsel
- låga kaliumnivåer i serum
- inkontinens
- hudutslag, klåda
- hjärtklappning
- andfåddhet, väsande andning, onormala andningsljud
- smärta
- törst
- luftrörskatarr
- muskelskada
- viktökning
- vätska i lungorna
- mycket högt blodtryck

De vanligaste biverkningarna (förekommer hos fler än 1 av 10 användare) hos patienter som inte får dialys påverkar också magen eller tarmarna:

- missfärgad avföring
- diarré
- förstoppning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet som anges i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Fexeric ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter ”Utg.dat” respektive ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Öppnad burk ska användas inom 60 dagar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är järn(III)citrat som koordinationskomplex.

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 g järn(III)citrat i koordinationskomplex (motsvarande 210 mg ferrijärn).

Övriga innehållsämnen är pregelatiniserad stärkelse, kalciumstearat, hypromellos, titandioxid, triacetin, para-orange (E110), allurarött AC (E129), indigokarmin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Fexeric filmdragerade tabletter är persikofärgade, ovalformade tabletter, präglade med ”KX52” på ena sidan. Tabletterna är 19 mm långa, 7,2 mm tjocka och 10 mm breda.

Tabletterna är förpackade i plastburkar med barnskyddande förslutning. De finns i en enda förpackningsstorlek med 200 tabletter per burk.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Keryx Biopharma UK Ltd.

Riverbank House

2 Swan Lane

London

EC4R 3TT

Storbritannien

Tillverkare:

Propak Health Ltd.

3-4 Ballyboggan Industrial Estate

Ballyboggan Road

Finglas

Dublin 11

Irland

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.