

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirknings rapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fexeric 1 g fimdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver fimdrasjerte tablett inneholder 1 g jern(III)sitratkompleks (tilsvarer 210 mg ferrijern).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver fimdrasjerte tablett inneholder paraoransj FCF (E110) (0,99 mg) og allurarød AC (E129) (0,70 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Fimdrasjert tablett.

Ferskenfarget, oval, fimdrasjert tablett stemplet med "KX52". Tablettene er 19 mm lange, 7,2 mm tykke og 10 mm brede.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fexeric er laget for kontroll av hyperfosfatemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom (CKD).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Anbefalt startdose av Fexeric er 3 til 6 g (3-6 tabletter) per dag basert på serumfosfornivå.

CKD pasienter som ikke er i dialyse krever lavere startdose, 3 g (3 tabletter) daglig.

Fexeric må tas i doser med eller umiddelbart etter dagens måltider.

Pasienter som tidligere har andre fosfatbindemidler som er byttet til Fexeric, bør begynne å ta 3 til 6 g (3-6 tabletter) daglig.

Pasienter som får dette legemidlet bør følge sine foreskrevne lave fosfatdietter.

Dosetitrering

Serumfosforkonsentrasjonen bør overvåkes innen 2 til 4 uker etter oppstart eller doseendring av Fexeric, og ca hver andre til tredje måned når stabilt. Dosen kan økes eller minskes med 1 til 2 g (1 til 2 tabletter) daglig med mellomrom på 2 til 4 uker etter behov for å opprettholde serumfosfor på anbefalt målnivå, opp til et maksimum på 12 g (12 tabletter) per dag.

Det er begrenset med data for doser høyere enn 9 g (9 tabletter) per dag for CKD-pasienter som ikke får dialyse; derfor skal doser høyere enn 9 g/dag brukes med forsiktighet.

Avbryt Fexeric midlertidig hvis serumfosforen er < 3 mg/dl og start opp igjen med en lavere dose når serumfosforet har returnert til målområdet.

Behandling med Fexeric kan føre til økninger i jernlagre, spesielt hos pasienter som får samtidig intravenøs jernbehandling. Fexeric bør seponeres midlertidig hvis serum ferritin overstiger 800 ng/ml (se pkt. 4.4).

Langsiktige sikkerhetsdata er begrenset for ikke-dialyse og pasienter med peritoneal dialyse (PD) (se pkt 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og virkning av Fexeric hos barn og ungdom på alder 0-18 år har ennå ikke blitt etablert. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre populasjon

Fexeric har blitt gitt til over 400 pasienter, ≥ 65 år gamle i studier hvor dosen ble titrert for å oppnå målnivå av serumfosfor. Eldre pasienter ble behandlet i henhold til anbefalt doseringsregime uten bekymringer om sikkerhet. Det er begrenset erfaring fra kliniske studier for pasienter eldre enn 75 år.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon anses unødvendig, men pasienter med nedsatt leverfunksjon bør starte behandling med lavere startdose, 3 g (3 tabletter) per dag (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

For oralt bruk: Tablettene bør tas hele. Pasientene skal ta Fexeric med eller straks etter måltider. Den totale daglige dosen bør deles ut over dagens måltider.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor enkelte av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypofosfatemi
- Aktive alvorlige gastrointestinale sykdommer (f.eks gastrointestinal blødning)
- Hemokromatose eller laboratorietester som indikerer mulig hemokromatose
- Andre jernoverskuddssyndromer (primære eller sekundære)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåking av jernparametre

Økning i ferritin og transferrinmetning (TSAT) er observert ved bruk av Fexeric. Dette legemidlet skal kun brukes hvor det er mangel på jern overbelastningssyndromer, og med forsiktighet hvis ferritin overstiger 500 ng/ml. Fexeric bør seponeres midlertidig hvis ferritin overstiger 800 ng/ml. Betydelig forhøyede ferritinnivåer ble observert spesielt når samtidig intravenøst jern ble brukt.

Alle pasienter som får dette legemidlet krever minst kvartalsvis kontroll av serumjernlagerparametre (serum ferritin og TSAT). Nivåene av serum ferritin og TSAT øker etter administrasjon av intravenøst jern; derfor bør det tas blodprøver for måling av jernlagringsparametere på et egnet tidspunkt for å reflektere pasientens jernstatus etter intravenøs jern dosering der det tas hensyn til det produktet som

brukes, mengden av jern som gis og hyppigheten av doseringen, men med et minimum på 7 dager etter den intravenøse jern doseringen.

Pasienter som behandles med Fexeric bør ikke få samtidig behandling med andre orale jernpreparater.

En reduksjon av intravenøst jern- og erythropoiese-stimulerende middel (ESA) som har blitt brukt med dette legemidlet har vært observert. Derfor kan pasienter trenge reduksjon eller seponering av intravenøst jern og/eller ESA.

Inflammatorisk tarmsykdom

Pasienter med aktiv, symptomatisk inflammatorisk tarmsykdom ble ekskludert fra kliniske studier. Fexeric bør bare brukes hos disse pasientene etter nøye vurdering av forholdet nytte/risiko.

Generelt

Hver 1 g tablett inneholder paraoransje FCF (E110) (0,99 mg) og allurarød AC (E129) (0,70 mg) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon med andre legemidler og Fexeric

Resultater fra sub-gruppeanalyser i den pivotale kliniske studien hos dialysepasienter, viser at samtidig bruk av ofte samtidig foreskrevne legemidler til pasienter med kronisk nedsatt nyrefunksjon (fluorokinoloner, tetracykliner, protonpumpehemmere, tyreoidhormoner, sertralin, vitamin D, warfarin, acetylsalisylsyre), ikke påvirker virkningen av Fexeric med hensyn til evnen til å senke serumfosfor.

Virkning av Fexeric på andre legemidler

Siden citrat er kjent for å øke absorpsjonen av aluminium, bør aluminiumbaserte forbindelser unngås mens pasienter får Fexeric.

Behandling med Fexeric kan føre til økninger i jernlagre, spesielt hos pasienter som får samtidig intravenøs jernbehandling. Pasienter med forhøyede ferritinnivåer som fikk intravenøst jern, kan trenge en dosereduksjon eller seponering av intravenøs jernbehandling.

Reduksjoner av ESA-bruk med Fexeric har blitt observert. Derfor kan pasienter trenge en reduksjon av ESA-dosen.

I interaksjonsstudier for legemidler hos friske menn og kvinner, reduserte Fexeric biotilgjengeligheten av samtidig administrering av ciprofloksacin (målt ved arealet under kurven [AUC]) med ca 45 %. Det var ingen interaksjon når Fexeric og ciprofloksacin ble tatt med to timers mellomrom. Derfor bør ciprofloksacin ikke tas på samme tidspunkt, men minst to timer før eller etter Fexeric. Fexeric endret ikke biotilgjengeligheten av følgende legemidler ved samtidig administrering: klopidoogrel, digoksin, diltiazem, glimepirid, losartan.

Fra in vitro-studier viste visse antibiotika (doksycyklin, cefdinir), krampestillende (valproat natrium), antidepressiva (sertralin HCl), bisfosfonat (alendronat natrium), anti-parkinson (levodopa) og immunsuppressive (metotreksate) legemidler potensialet til å interagere med Fexeric: enhver av disse eller andre legemidler som har potensialet til å virke sammen med Fexeric bør tas minst 2 timer før eller etter Fexeric.

Siden jernbaserte preparater er kjent for å redusere absorpsjonen av levotyrosin (tyrosin), bør legen vurdere å overvåke egnede markører eller kliniske tegn på virkning hvis disse legemidlene gis samtidig med Fexeric.

Selv om potensialet for interaksjoner med legemidler ser lavt ut for samtidig behandling med produkter med et smalt terapeutisk vindu, bør de kliniske effektene/bivirkningene overvåkes ved oppstart eller dosejustering av Fexeric eller det medfølgende produktet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og kvinner i fertil alder

Det finnes ingen data om bruk av jern(III)sitratkompleks hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Fexeric er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjonsmetoder.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt jern(III)sitratkompleks /metabolitter utskilles i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Fexeric skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data for den potensielle innflytelsen av Fexeric på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fexeric har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter med dialyseavhengig kronisk nyresykdom (CKD 5D) som er under behandling, var misfarget avføring og diaré som forekommer hos henholdsvis 18 % og 13 % av pasientene. Slike bivirkninger er karakteristisk for jernholdige legemidler og de avtar over tid med fortsatt dosering. Alle alvorlige bivirkninger var gastrointestinale av karakter (magesmerter, forstoppelse, diaré, gastritt, gastritt erosiv, og hematemese). Disse alvorlige bivirkningene var mindre vanlige (færre enn ett tilfelle av hver per 100 pasienter) og blir rapportert hos 0,2 % (1/557) av CKD 5D-pasientene som fikk Fexeric.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i ikke-dialyseavhengige CKD-pasienter (CKD-ND) under behandling var misfarget avføring, forstoppelse og diaré som forekommer hos henholdsvis 27 %, 13 % og 11 % av pasientene. Ingen av de rapporterte alvorlige hendelsene i studie 204 ble vurdert å muligens være relatert til Fexeric. I de andre ikke-dialysestudiene ble det rapportert totalt tre alvorlige bivirkninger hos 2 pasienter og var gastrointestinale av karakter (magesår, magepolypper og koloniske polypper).

Økning i ferritin og TSAT over sikkerhetsgrensene observeres med bruk av Fexeric.

Tabell med liste av bivirkningsreaksjoner

Sikkerheten til Fexeric for behandling av hyperfosfatemi har blitt undersøkt i 18 kliniske studier med totalt 1388 CKD 5D-pasienter med behandlingsvarighet på opp til 2 år med 145 CKD ND-pasienter med behandlingsvarighet på 12 uker opp til 1 år.

Hos CKD 5D-pasienter blir den primære sikkerhetsvurderingen basert på integrert analyse av data fra 4 studier med 557 CKD 5D-pasienter behandlet med Fexeric for opp til 1 år. Hos CKD ND-pasienter blir den primære sikkerhetsvurderingen basert på integrert analyse av data fra den pivotale studien

(studie 204), hvor 75 pasienter ble behandlet med Fexeric i 12 uker. Rapporterte bivirkninger for CKD 5D- og CKD ND-pasienter er presentert i henholdsvis tabell 1 og 2. Hyppigheten av bivirkninger defineres som følger:: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$); sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $<1/1000$); og svært sjeldne ($<1/10.000$).

Tabell 1: Bivirkninger observert i kliniske studier der Fexeric ble gitt til CKD 5D-pasienter på hemodialyse eller peritoneal dialyse.

Organklassesystem av MedDRA	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige:	Bronkitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige:	Nedsatt appetitt, hyperkalemi, hypofosfatemi, økt appetitt
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige:	Svimmelhet, hodepine
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Hjertebank, dyspné
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Ondartet hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Lungeødem, tungpustethet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlig:	Diaré, misfarget avføring
Vanlig:	Magesmerter/ubehag/oppblåsthet, forstoppelse, kvalme, oppkast
Uvanlig	Unormal avføring, uregelmessig avføring, munntørrehet, smaksforstyrrelser, dyspepsi, flatulens, hyppig avføring, gastritt, gastritt erosiv, gastroøsofageal reflukssykdom, hematemeser, magesår
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Kløe, utslett
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Inkontinens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Smerter, tørste
Undersøkelser	
Mindre vanlige:	Unormale pustelyder, økt serum ferritin, økt transferrinmetning, vektøkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige:	Muskelskader

Tabell 2: Bivirkninger observert i kliniske studier hvor Fexeric ble administrert hos CKD ND-pasienter.

Organklasse av MedDRA	Bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlig:	Hypofosfatemi
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré, forstoppelse, misfarget avføring
Vanlig:	magesmerter/ubehag, kvalme, oppkast, hemoroider, blod i avføringen, slimet avføring, dyspepsi, flatulens, munntørrehet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell bes om å rapportere alle mistenkelige bivirkningsreaksjoner via det nasjonale rapporteringssystemet som nevnes i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data vedrørende overdosering av Fexeric hos mennesker. Hos pasienter med CKD var den maksimale undersøkte dosen under 12 g (12 tabletter) Fexeric daglig.

Overdosering av jern er farlig, spesielt hos barn, og krever umiddelbar oppmerksomhet. Symptomene på akutt overdose av jern er oppkast, diaré, magesmerter, irritabilitet og tretthet. Hvis noen er kjent for eller mistenkt for å ha inntatt en overdose med Fexeric, enten ved uhell eller med vilje, bør øyeblikkelig legehjelp oppsøkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakodynamisk gruppe: Legemidler til behandling av hyperkalemi og hyperfosfatemi
ATC-kode: V03AE08

Virkningsmekanisme

Dette legemidlet inneholder jern(III)sitratkompleks som aktiv substans. Jernkomponenten reagerer med fosfat i mage-tarmkanalen (GI) og utfelles i form av ferrifosfat. Denne forbindelsen er uoppløselig og blir utskilt i avføringen, og reduserer mengden av fosfat som absorberes fra mage-tarmkanalen. Ved å binde fosfat i mage-tarmkanalen og senke absorpsjonen, reduserer Fexeric nivåene av serum fosfor. Etter absorpsjon blir citrat omdannet til bikarbonat av vevene.

Klinisk effekt

Evnen til Fexeric til å kontrollere serumfosfor i CKD-pasienter ble i hovedsak vurdert i en langsiktig og avgjørende fase III studie (studie 304) hos CKD 5D-pasienter, og i en avgjørende fase II, 12 ukers placebo-kontrollert studie (studie 204) hos CKD ND-pasienter med anemi. Begge studiene ble utført i Nord-Amerika og/eller med asiatiske pasienter.

Som et sekundært endepunkt hos dialysepasienter, og et co-primært endepunkt i ikke-dialysepasienter, ble det også vurdert om Fexeric har muligheten til å øke jernlagre.

Påvirkning av fosfor homeostase

I den pivotale dialysestudien 304, etter en 2 ukers utvaskingsperiode, ble 441 CKD 5D-pasienter med hyperfosfatemi randomisert til å motta Fexeric (n=292) eller aktiv kontroll (sevelamerkarbonat og/eller kalsiumacetat; n=149) åpen etikett i 52 uker. Startdosen av Fexeric var 6 tabletter/daglig (6 g/daglig), i delte doser sammen med måltider. Startdosen av aktiv kontroll var pasientens dose før utvaskingsperioden.

Dosen av fosfatbindemiddel ble titrert etter behov for å opprettholde serumfosfornivåene mellom 3,5 og 5,5 mg/dl, til et maksimum på 12 g/daglig. Ikke-inferioritet overfor sevelamerkarbonat ble avgjort ved uke 12. Etter ferdigstillelse av den 52-ukers aktiv-kontrollerte perioden, ble pasienter kvalifisert til å begynne en 4-ukers placebo-kontrollert periode hvor de ble randomisert igjen for å få Fexeric (n 96) eller placebo (n 96).

Etter 12 ukers behandling var den gjennomsnittlige ($\pm$ SD) endringen i serumfosfor fra basislinje $-2,02 \pm 2,0$ mg/dl for Fexeric og $-2,21 \pm 2,18$ mg/dl for sevelamerkarbonat, som viser ikke-inferioritet av Fexeric til sevelamer. Under den generelle 52-ukers aktivt kontrollerte perioden, var nedgangen i serum fosfor (ca. 2,0 mg/dl etterfulgt av en 2 ukers utvaskingsperiode) og andelen av pasienter som oppnådde og vedlikeholdt serumfosfor på $\leq 5,5$ mg/dl (ca. 62 %) var sammenlignbar i både Fexeric og de aktive kontrollgruppene (tabell 3). Under den påfølgende 4-ukers placebo-kontrollerte perioden, forble serumfosfornivået stabilt hos pasienter som fikk Fexeric (gjennomsnittlig nedgang på 0,24 mg/dl), mens pasienter som fikk placebo hadde en gjennomsnittlig økning på 1,79 mg/dl ($p < 0,0001$ for behandlingsforskjell).

I den pivotale ikke-dialyse studien 204, fikk totalt 148 CKD ND-pasienter med hyperfosfatemi og jernmangel behandling med studiemedisin; og det var 141 pasienter i populasjonen med-intensjon-om-å-behandle (Fexeric: 72 pasienter; placebo: 69 pasienter). Startdosen av Fexeric var 3 tabletter daglig (3 g/dag) i oppdelte doser med måltider, og ble justert etter behov til maksimalt 12 g/dag for å opprettholde serumfosfornivåer mellom 3,0 og 3,5 mg/dl.

I løpet av den 12-ukers behandlingsperioden, hadde pasienter som ble behandlet med Fexeric en betydelig reduksjon i serumfosfor, sammenlignet med placebo-gruppen ($p < 0,001$ for behandlingsforskjell) (tabell 3). Urin fosforutskillelse og FGF-23 var også betydelig redusert i forhold til basislinje hos de CKD ND-pasientene som ble behandlet med Fexeric sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Tabell 3: Oppsummering av effektparametre på fosfor homeostase ved uke 12 og uke 52 i studie 304 (CKD 5D) og ved uke 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
Basislinje serum fosfor (gjennomsnitt $\pm$ SD, mg/dl)	7,41 $\pm$ 1,6	7,56 $\pm$ 1,7	4,5 $\pm$ 0,61	4,7 $\pm$ 0,60
Serum fosfor endring fra basislinje i uke 12 ^s (gjennomsnitt $\pm$ SD, mg/dl)	-2,02 $\pm$ 2,0	-2,22 $\pm$ 2,1 (-2,21 $\pm$ 2,2 kun for sevelamer)	-0,7 $\pm$ 0,61	-0,3 $\pm$ 0,74
Serum fosfor endring fra basislinje ved uke 52 (gjennomsnitt $\pm$ SD, mg/dl)	-2,03 $\pm$ 2,0	-2,18 $\pm$ 2,3	NAP	

Parameter	Studie 304 (CKD 5D)		Studie 204 (CKD ND)	
	Fexeric N=281	Aktiv kontroll N=146	Fexeric N=72	Placebo N=69
Andel av serumfosfor respondere ved uke 12 (%)	60,9*	63,7*	69,4**	27,5**
Andel av serumfosfor respondere ved uke 52 (%)	62,3*	63,0*	NAP	

[§] Primært endepunkt i studie 304; co-primært endepunkt i studie 204.

*Andel pasienter som oppnådde serumfosfor $\leq 5,5$ mg/dl i CKD 5D-pasienter;

**Andel pasienter som oppnådde serumfosfor $\leq 4,0$ mg/dl i CKD ND-pasienter

NAP: ikke aktuelt, SD: standardavvik

Effekter på jern homeostase

I den pivotale dialysestudien 304, hadde CKD 5D-pasienter behandlet med Fexeric sammenlignet med pasienter behandlet med aktiv kontroll, betydelig høyere økning i ferritin- og TSAT-nivåer etter 52 ukers behandling (tabell 4), og betydelig lavere kumulativ intravenøst jern (96 versus 149 mg/måned) og ESA bruk (7713 versus 9183 IU/uke) i samme periode. I løpet av 52-ukers behandlingsperiode, forble hemoglobin relativt stabilt i Fexeric-gruppen sammenlignet med den aktive kontrollgruppen (tabell 4).

I den pivotale ikke-dialysestudien, hadde 204 CKD ND- pasienter behandlet med Fexeric en betydelig økning i serum TSAT-, ferritin- og hemoglobinnivåer sammenlignet med placebo-gruppen etter 12 ukers behandling ($p < 0,001$ for behandlingsforskjell for hver parameter) (tabell 4).

Tabell 4: Oppsummering av resultatene på jern homeostase ved uke 12 og uke 52 i studie 304 (CKD 5D) og ved uke 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
Basislinje TSAT (gjennomsnitt $\pm$ SD, %)	31,3 $\pm$ 11,2	30,8 $\pm$ 11,6	21,6 $\pm$ 7,4	21,0 $\pm$ 8,3
TSAT endring fra basislinje i uke 12 [§] (gjennomsnitt $\pm$ SD, %)	8,8 $\pm$ 18,3	0,5 $\pm$ 15,8	10,2 $\pm$ 12,5	-1,0 $\pm$ 7,0
TSAT endring fra basislinje i uke 52 (gjennomsnitt $\pm$ SD, %)	7,9 $\pm$ 18,3	-1,0 $\pm$ 14,9	NAP	
Basislinje ferritin (gjennomsnitt $\pm$ SD, ng/ml)	592,8 $\pm$ 292,9	609,5 $\pm$ 307,7	115,8 $\pm$ 83,1	110 $\pm$ 80,9
Ferritin endring fra basislinje i uke 12 (gjennomsnitt $\pm$ SD, ng/ml)	162,7 $\pm$ 284,3	44,0 $\pm$ 270,4	73,5 $\pm$ 76,2	-4,4 $\pm$ 47,5
Ferritin endring fra basislinje i uke 52 (gjennomsnitt $\pm$ SD, ng/ml)	302,1 $\pm$ 433,7	22,4 $\pm$ 374,0	NAP	

Parameter	Studie 304 (CKD 5D)		Studie 204 (CKD ND)	
	Fexeric N=281	Aktiv kontroll N=146	Fexeric N=72	Placebo N=69
Andel med ferritin > 500 ng/ml ved basislinje	166 (59,1 %)	87 (59,6 %)	0	0
Andel med ferritin > 500 ng/ml i uke 12	174 (61,9 %)	86 (58,9 %)	3 (4,2 %)	0
Andel med ferritin >500 ng/ml i uke 52	160 (56,9 %)	63 (43,2 %)	NAP	
Basislinje Hgb (gjennomsnitt ± SD, g/dl)	11,61 ± 1,24	11,71 ± 1,26	10,5 ± 0,81	10,6 ± 1,1
Hgb-endring fra basislinje i uke 12 (gjennomsnitt ± SD, g/dl)	0,19 ± 1,41	-0,19 ± 1,53	0,4 ± 0,75	-0,2 ± 0,91
Hgb endring fra basislinje i uke 52 (gjennomsnitt ± SD, g/dl)	-0,20 ± 1,34	-0,55 ± 1,59	NAP	

^s Co-primært endepunkt i studie 204.

Alle andre parametre var sekundære eller utforskende endepunkter i de to studiene.

Hgb: hemoglobin; NAP: ikke aktuelt, SD: standardavvik; TSAT: transferrinmetning

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Fexeric i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandlingen av idiopatisk Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Nedsatt leverfunksjon

Av de 557 pasientene som fikk Fexeric i den samlede sikkerhetsbefolkningen, var det 67 (12 %) pasienter som viste tegn på leverdysfunksjon ved basislinje. Disse pasientene ble behandlet i henhold til anbefalt doseringsregime uten sikkerhetsbetyrninger.

Det var ingen tegn på nedsatt leverfunksjon eller betydelig endring av leverenzymmer på tvers av kliniske studier med Fexeric, langtidsstudier inkludert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Formelle farmakokinetiske studier er ikke utført på grunn av legemidlets hovedsakelig lokalisert primære virkningsmekanisme i mage-tarmkanalen.

Undersøkelse av serumjerns lagringsparametere har vist at det er lav systemisk absorpsjon av jern på omtrent 1 % fra Fexeric.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ikke-kliniske programmet var basert på 7 gjentatte dosetoksisitetsstudier i rotter og hunder. Målorganet for primær toksisitet av jern(III)sitrat er mage-tarmkanalen, med bevis for mukosal erosjon og akutt til sub-akutt inflammasjon i mage-tarmkanalen i hunder ved høye doser. I hunder mett med jern, var det mikroskopiske og makroskopiske funn i leveren i samsvar med tegn på akkumulering av jern.

Data om primær og sekundær farmakodynamikk, sikkerhetsfarmakologi og farmakokinetikk for Fexeric ble utledet fra gjentatte dosetoksikologiske studier, og avslørte ingen sikkerhetsbekymringer for mennesker.

Informasjon om gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet og utvikling av jern(III)sitrat ble forent med vitenskapelig litteratur. Data fra karsinogenitetsstudier har vist at jern(III)sitrat ikke er kreftfremkallende i mus og rotter når det blir gitt intramuskulært eller subkutan. Jern(III)sitrat var verken mutagent i bakteriereversmutasjonsforsøk (Ames-test) eller klastogent i kromosomabberasjonstest i kinesisk hamster fibroblaster.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Stivelse, pregelatinisert

Kalsiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Triacetin

Paraoransj FCF (E110)

Allurarød AC (E129)

Indigotin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter åpning av flasken: 60 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flasker med barnesikret lukking med tørkemiddel.

Pakkestørrelse: 200 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1039/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. september 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR UTGIVELSE AV BATCH**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR UTGIVELSE AV BATCH

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Reseptpliktig legemiddel.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date liste) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EU og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret ;
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Ikke intervensjons post-autorisasjons sikkerhetsstudie (PASS): prospektiv, observasjons-, multisenter, studie hos CKD-pasienter behandlet med Fexeric for å få langsiktige (2 års) sikkerhetsdata (deriblant hendelser med jernoverskudd , infeksiose og gastrointestinale hendelser), særlig i EU-pasienter, eldre og svært gamle pasienter, dialyse- (hemodialyse (HD) og peritoneal dialyse (PD)) og ikke-dialysepasienter, i tillegg til å reflektere den spesifikke risikoen i undergrupper av serumferritin-nivåer over 500 ng/ml og i pasienter i området 200 til < 500 ng/ml.	54 måneder etter første lansering i EU

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
ETIKETT PÅ YTRE KARTONG OG FLASKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fexeric 1 g filmdrasjerte tabletter
Jern(III)sitratkompleks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 g Jern(III)sitratkompleks (tilsvarer 210 mg ferrijern).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også paraoransj FCF (E110), allurarød AC (E129), se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
200 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

UTL.
Lagringstid etter første åpning av flasken: 60 dager
Åpen dato: (Kun flaske)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Ikke oppbevar over 25 °C
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1039/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fexeric 1 g (kun kartong)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

B. PAKKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Fexeric 1 g tabletter Jern(III)sitratkompleks

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger Inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Fexeric er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Fexeric
3. Hvordan Fexeric skal tas
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Fexeric skal oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva X er og hva det brukes mot

Fexeric inneholder jern(III)sitratkompleks som aktiv bestanddel. Hos voksne med nedsatt nyrefunksjon brukes det for å senke høye fosfornivåer i blodet.

Mange matvarer inneholder fosfor. Pasienter med nyrer som ikke fungerer skikkelig er ikke i stand til å eliminere fosfor tilstrekkelig fra kroppen. Dette kan føre til høye fosfornivåer i blodet. For å holde fosfornivået normalt er det viktig å opprettholde sunne ben og blodårer og for å hindre kløende hud, røde øyne, leddsmerter eller benbrudd.

Fexeric binder seg til fosfor fra mat i fordøyelseskanalen for å hindre det fra å bli absorbert i blodet. Fexeric bundet fosfor blir deretter utskilt fra kroppen gjennom avføringen.

Du kan ha blitt rådet til å følge en spesiell diett for å hindre at fosfor i blodet stiger til høye nivåer. Hvis dette er tilfelle, må du fortsette å følge den spesielle dietten selv om du tar Fexeric.

2. Hva du må vite før du bruker Fexeric

Ikke ta Fexeric

- hvis du er allergisk overfor jern(III)sitratkompleks eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (oppført i pkt. 6)
- hvis du har lave nivåer av fosfor i blodet
- hvis du har en alvorlig mage- eller tarmsykdom, som blødning av mage eller tarm
- hvis du har hemokromatose, en tilstand som forårsaker kroppen til å absorbere for mye jern fra kosten

- hvis du har eventuell annen lidelse forbundet med for mye jern

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du tar Fexeric hvis du har:CHMP

- for mye jern i kroppen
- tarmbetennelse

Overvåkingsprøver

Fexeric øker jernnivåene i kroppen. Fordi for mye jern kan være skadelig, vil en blodprøve bli tatt med jevne mellomrom for å sjekke nivået. Denne blodprøven kan være en del av rutinemessige prøver for nyresykdom.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og virkning av Fexeric er ikke undersøkt i denne populasjonen.

Andre legemidler og Fexeric

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende legemidler kan påvirke eller bli påvirket av Fexeric:

- andre jern-holdige legemidler
Fexeric inneholder jern og legen din kan finne det nødvendig å justere dosen av de andre jernholdige legemidlene.
- legemidler som inneholder aluminium
Fexeric bør ikke tas samtidig som legemidler med innhold av aluminium.
- Informer også legen din eller apoteket dersom du bruker eller planlegger å bruke legemidlene nedenfor. Kanskje legen din vil endre dosen av disse legemidlene eller råde deg til å ta disse legemidlene 2 timer før eller etter Fexeric. Overvåking av blodnivåer av disse legemidlene kan også vurderes:
 - ciprofloksacin, doksycylin, cefdinir: legemidler for behandling av bakterielle infeksjoner
 - valproinsyre: et legemiddel til behandling av epilepsi og psykiske lidelser
 - sertralin: et legemiddel til behandling av depresjon
 - metotreksat: et legemiddel til behandling av leddgikt, kreft og hudsykdom, psoriasis
 - alendronat: et legemiddel til behandling av redusert benmasse og -tetthet
 - levodopa: et legemiddel til behandling av Parkinsons sykdom
 - levotyrosin: et legemiddel til behandling av tyroid hormonmangel

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **graviditet**

Hvis du er fertil må du bruke prevensjon under behandlingsperioden. Hvis du blir gravid under behandlingsperioden, må du rådføre deg med lege. Det er ukjent om Fexeric har påvirkning på fosteret.

- **Amming**

Informér lege dersom du ønsker å amme barnet ditt. Det er ukjent om hvorvidt Fexeric kan passere gjennom morsmelken og påvirke ditt barn.

Kjøring og bruk av maskiner

Fexeric har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fexeric inneholder paraoransj FCF (E110) og allurarød AC (E129)

Disse kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du skal ta Fexeric

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker

Den anbefalte dosen er:

- **startdose** for voksne: 3 til 6 tabletter daglig, i adskilte doser, med eller umiddelbart etter dagens hovedmåltid. Å ta tablettene med mat vil bidra til at legemidlet virker.
Pasienter som ikke får dialyse trenger lavere startdose: 3 tabletter daglig, i adskilte doser, med eller umiddelbart etter dagens måltider.
Legen din kan redusere eller øke startdosen, avhengig av fosfornivået i blodet ditt. Legen din vil regelmessig overvåke fosfornivåene. Slike blodprøver kan være en del av rutinemessige tester for nyresykdom.
- **maksimal dose**: 12 tabletter daglig, i adskilte doser, med eller umiddelbart etter dagens måltider

Bruksmetode

Ta tablettene hele med et glass vann, med eller umiddelbart etter måltider.

Dersom du tar for mye av Fexeric

Informér legen din eller apoteket dersom du tar for mye Fexeric.

Kontakt lege eller giftkontrollsentraler hvis et barn skulle ta Fexeric ved uhell.

Dersom du har glemt å ta Fexeric

Ta neste dose til vanlig tid sammen med et måltid. Ikke ta dobbel dose for å erstatte en glemt dose.

Hvis du slutter å ta Fexeric

Langtidsbehandling av høye fosfornivåer i blodet er vanligvis nødvendig. Det er viktig at du fortsetter å ta Fexeric så lenge legen forskriver legemidlet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever:

- sterke magesmerter eller forstoppelse (uvanlig)
- oppkast av blod (mindre vanlig)
- blod i avføringen (mindre vanlig)

Følgende bivirkninger er rapportert med Fexeric hos dialysepasienter:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- misfarget avføring
- diaré

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- forstoppelse
- magesmerter/ubehag
- oppsvulmet mage eller oppblåsthet
- kvalme, oppkast

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- endringer i jern på blodprøveresultater

- redusert eller økt appetitt
- fordøyelsesbesvær, flatulens
- betennelse i mageslimhinnen, sår i mageslimhinnen eller den første delen av tarmen
- refluks av magesaftene i spiserøret
- unormal avføring, uregelmessig avføring
- lavt serumfosfornivåer
- munntørrehet
- smaksforstyrrelser
- hodepine
- svimmelhet
- lavt serumkaliumnivåer
- inkontinens
- utslett, kløe
- hjertebank
- kortpustethet, tungpustethet, unormale pustelyder
- smerter
- tørste
- bronkitt
- muskelskade
- vektøkning
- vann i lungene
- meget høyt blodtrykk

De mest vanlige bivirkningene (berører flere enn 1 av 10 personer) hos pasienter som ikke får dialyse, gjelder også for mage eller tarm:

- misfarget avføring
- diaré
- forstoppelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger Inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Fexeric skal oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flaske og kartong etter “EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Ikke for oppbevaring over 25 °C.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Etter åpning av flasken skal innholdet brukes innen 60 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Fexeric inneholder

Virkestoffet er jern(III)sitratkompleks.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 g jern(III)sitratkompleks (tilsvarer 210 mg ferrijern).

De andre ingrediensene er pregelatinisert stivelse, kalsium, hypromellose, titandioksid, triacetin, paraoransj FCF (E110), allurarød AC (E129), indigotin.

Hvordan X ser ut og innholdet i pakningen

Fexeric filmdrasjerte tabletter er ferskenfargede, ovale tabletter preget med "KX52" på den ene siden. Tablettene er 19 mm lange, 7,2 mm tykke og 10 mm brede.

Tablettene er pakket i plastflasker med barnesikret lokk. De leveres i en pakkestørrelse med 200 tabletter per flaske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet rettes henvendelser til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.