

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fexeric 1 g tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 1 g kompleksu koordynacyjnego żelaza(III) cytrynianu (co odpowiada 210 mg żelaza).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110) (0,99 mg) oraz czerwień Allura AC (E 129) (0,70 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Owalna tabletka powlekana barwy brzoskwiniowej z wytłoczonym oznakowaniem „KX52”. Wymiary tabletki: długość 19 mm, grubość 7,2 mm, szerokość 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fexeric jest wskazany do leczenia hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu Fexeric to 3 do 6 g (3 do 6 tabletek) na dobę, w zależności od zawartości fosforu w surowicy.

Pacjenci z PChN, którzy nie są poddawani dializie, wymagają niższej dawki początkowej wynoszącej 3 g (3 tabletki) na dobę.

Produkt Fexeric należy przyjmować w podzielonych dawkach, w trakcie lub bezpośrednio po posiłku.

Pacjenci wcześniej przyjmujący inne leki wiążące fosforany, które zostaną zastąpione przez produkt Fexeric, powinni rozpocząć stosowanie leku od dawki 3 do 6 g (3 do 6 tabletek) na dobę.

Pacjenci przyjmujący ten lek powinni przestrzegać zalecanej diety ubogiej w fosforany.

Dostosowanie dawki

Należy kontrolować zawartość fosforu w surowicy w ciągu od 2 do 4 tygodni od rozpoczęcia przyjmowania lub zmiany dawki produktu Fexeric oraz standardowo w przybliżeniu co 2–3 miesiące. Dawkę można w razie potrzeby zwiększać lub zmniejszać o 1 do 2 g (1 do 2 tabletek) na dobę, z zachowaniem 2- do 4-tygodniowych odstępów, w celu utrzymania zalecanej docelowej zawartości fosforu w surowicy, do maksymalnie 12 g (12 tabletek) na dobę.

Dane dotyczące stosowania dawek powyżej 9 g (9 tabletek) na dobę u pacjentów z PChN nie poddawanych dializie są ograniczone, w związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek większych niż 9 g na dobę w tej grupie pacjentów.

Należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu Fexeric, jeżeli zawartość fosforu w surowicy wynosi < 3 mg/dl, i wznowić jego stosowanie w niższej dawce po uzyskaniu docelowego zakresu zawartości fosforu w surowicy.

Stosowanie produktu Fexeric może prowadzić do zwiększenia ilości żelaza magazynowanego w organizmie, w szczególności u pacjentów przyjmujących jednocześnie preparaty żelaza dożylnie. Należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu Fexeric, jeżeli stężenie ferrytyny w surowicy przekracza 800 ng/ml (patrz punkt 4.4).

Dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u pacjentów nie poddawanych dializie oraz pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Fexeric u dzieci wieku od 0 do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt Fexeric podawano ponad 400 pacjentom w wieku ≥ 65 lat w ramach badań, w których dla uzyskania docelowej zawartości fosforu w surowicy dostosowywano dawkę. Pacjenci w podeszłym wieku byli leczeni zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, bez obaw związanych z bezpieczeństwem. Dane uzyskane w badaniach klinicznych dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat są ograniczone.

Upośledzenie czynności wątroby

Dane uzyskane w badaniach klinicznych dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne, jednak pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpocząć przyjmowanie leku od niższej dawki początkowej, tj. 3 g (3 tabletki) na dobę (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Tabletki należy przyjmować w całości.

Produkt Fexeric należy przyjmować w trakcie lub bezpośrednio po posiłku. Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na odpowiednią liczbę mniejszych dawek podawanych wraz z posiłkami w ciągu dnia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Hipofosfatemia.
- Czynne ciężkie zaburzenia żołądka i jelit (np. krwawienie z przewodu pokarmowego).

- Hemochromatoza lub wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na możliwą hemochromatozę.
- Inne zespoły przeciążenia żelazem (pierwotne lub wtórne).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kontrolowanie parametrów żelaza

Podczas stosowania produktu Fexeric obserwowano zwiększone stężenie ferrytyny oraz wyższy stopień wysycenia transferyny (TSAT). Lek ten należy stosować wyłącznie w przypadku braku występowania zespołów przeciążenia żelazem oraz z zachowaniem ostrożności, jeżeli stężenie ferrytyny w surowicy przekracza 500 ng/ml. Należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu Fexeric, jeżeli stężenie ferrytyny w surowicy przekracza 800 ng/ml. Znacznie większe stężenie ferrytyny obserwowano w szczególności wtedy, gdy jednocześnie stosowano żelazo dożylnie.

Wszyscy pacjenci przyjmujący ten lek wymagają kontroli parametrów zawartości żelaza w surowicy (stężenia ferrytyny oraz TSAT) co najmniej raz na kwartał. Podawanie żelaza dożylnie zwiększa stężenie ferrytyny oraz stopień wysycenia transferyny w surowicy; zatem próbki krwi przeznaczone do pomiaru zawartości żelaza należy pobierać w odpowiednim czasie, aby odzwierciedlić stan zawartości żelaza w organizmie pacjenta po podaniu żelaza dożylnie, z uwzględnieniem stosowanego produktu, ilości podanego żelaza oraz częstotliwości podawania dawek, jednak co najmniej 7 dni po podaniu żelaza dożylnie.

Pacjenci stosujący produkt Fexeric nie powinni przyjmować jednocześnie innych doustnych preparatów żelaza.

Podczas stosowania tego leku obserwowano ograniczenie stosowania żelaza dożylnie oraz czynników pobudzających erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA). W związku z tym pacjenci mogą wymagać obniżenia dawki lub przerwania stosowania dożylnie żelaza i (lub) czynników pobudzających erytropoezę.

Nieswoiste zapalenie jelit

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z czynnym, objawowym nieswoistym zapaleniem jelit. Produkt Fexeric można stosować u tych pacjentów jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Ogólne

Każda tabletkowa powlekana o mocy 1 g zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110) (0,99 mg) oraz czerwień Allura AC (E 129) (0,70 mg), które mogą powodować reakcję alergiczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Fexeric

Wyniki uzyskane w analizach podgrup pacjentów prowadzonych w ramach głównego badania klinicznego z udziałem pacjentów poddawanych dializie wskazują, że jednoczesne stosowanie leków, które są często jednocześnie przepisywane pacjentom z PChN (fluorochinolony, tetracykliny, inhibitory pompy protonowej, hormony tarczycy, sertralina, witamina D, warfaryna, kwas acetylosalicylowy), nie wpływa na skuteczność produktu Fexeric w odniesieniu do zmniejszania zawartości fosforu w surowicy.

Wpływ produktu Fexeric na inne produkty lecznicze

Ponieważ cytrynian zwiększa wchłanianie glinu, pacjenci przyjmujący produkt Fexeric powinni unikać stosowania związków zawierających glin.

Stosowanie produktu Fexeric może prowadzić do zwiększenia ilości żelaza magazynowanego w organizmie, w szczególności u pacjentów przyjmujących jednocześnie preparaty żelaza do podawania dożylnie. Pacjenci ze zwiększonym stężeniem ferrytyny przyjmujący preparaty żelaza dożylnie mogą wymagać zmniejszenia dawki lub przerwania stosowania tych preparatów.

Obserwowano ograniczenie stosowania czynników pobudzających erytropoezę u pacjentów stosujących produkt Fexeric. W związku z tym pacjenci mogą wymagać obniżenia dawki czynników pobudzających erytropoezę.

Podczas badań interakcji lekowych prowadzonych z udziałem zdrowych kobiet i mężczyzn produkt Fexeric zmniejszał biodostępność podawanej jednocześnie cyprofloksacyny (co mierzono jako pole pod krzywą [AUC]) o około 45%. Jednak nie stwierdzono interakcji po podaniu produktu Fexeric i cyprofloksacyny z zachowaniem 2-godzinnej przerwy. W związku z tym cyprofloksacyny nie należy podawać jednocześnie z produktem Fexeric, ale co najmniej 2 godziny przed podaniem lub po podaniu tego produktu. Biodostępność następujących produktów leczniczych nie uległa zmianie po jednoczesnym podaniu z produktem Fexeric: kłopidogrel, digoksyna, diltiazem, glimepiryd, losartan.

Dane pochodzące z badań in vitro wykazały, że pewne antybiotyki (doksycyklina, cefdinir), leki przeciwpadaczkowe (walproinian sodu), leki przeciwdepresyjne (chlorowodorek sertraliny), bisfosfonian (alendronian sodu), leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona (lewodopa) oraz leki immunosupresyjne (metotreksat) mogą wchodzić w interakcje z produktem Fexeric: wszystkie spośród tych leków oraz inne produkty lecznicze, które mogą wchodzić w interakcje z produktem Fexeric należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed przyjęciem lub po przyjęciu produktu Fexeric.

Ponieważ preparaty żelaza zmniejszają wchłanianie lewotyroksyny (tyroksyny), lekarze powinni rozważyć kontrolę odpowiednich markerów lub oznak klinicznych skuteczności w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Fexeric.

Choć prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji między produktami leczniczymi wydaje się niewielkie, w przypadku jednoczesnego stosowania produktów z wąskim oknem terapeutycznym należy kontrolować działanie kliniczne/zdarzenia niepożądane leku po rozpoczęciu przyjmowania lub dostosowaniu dawki produktu Fexeric lub produktu stosowanego jednocześnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i kobiety w okresie rozrodczym

Brak jest danych dotyczących stosowania kompleksu koordynacyjnego żelaza(III) cytrynianu u kobiet w ciąży. Dane pochodzące z badań na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Fexeric u kobiet w ciąży oraz u kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kompleks koordynacyjny żelaza(III) cytrynianu/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie produktu Fexeric, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest danych dotyczących potencjalnego wpływu produktu Fexeric na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fexeric nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u pacjentów poddawanych dializie z przewlekłą chorobą nerek (stadium 5. PChN) przyjmujących lek to zmiana zabarwienia stolca i biegunka, występujące odpowiednio u 18% i 13% pacjentów. Te działania niepożądane są charakterystyczne dla produktów leczniczych zawierających żelazo, a ich nasilenie z czasem ulega zmniejszeniu w miarę kontynuowania przyjmowania leku. Wszystkie ciężkie działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego (ból brzucha, zaparcia, biegunka, zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka oraz wymioty fusowate). Te ciężkie działania niepożądane były niezbyt częste (w każdym przypadku mniej niż u 1 na 100 pacjentów) i każde z nich dotyczyło 0,2% (1/557) pacjentów w 5. stadium PChN, którzy przyjmowali produkt Fexeric.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie poddawanych dializie (PChN niewymagająca stosowania dializy) w trakcie przyjmowania leku to zmiana zabarwienia stolca, zaparcia i biegunka występujące odpowiednio u 27%, 13% i 11% pacjentów. Żadnego z działań niepożądanych zgłoszonych podczas badania 204 nie uznano za prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu Fexeric. W pozostałych badaniach prowadzonych z udziałem pacjentów nie poddawanych dializie łącznie 3 ciężkie działania niepożądane zgłoszone u 2 pacjentów dotyczyły przewodu pokarmowego (wrzody żołądka i jelit, polipy żołądka oraz polipy jelita grubego).

Podczas stosowania produktu Fexeric obserwowano zwiększenie stężenia ferrytyny oraz TSAT powyżej bezpiecznej wartości progowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Fexeric w leczeniu hiperfosfatemii badano w ramach 18 badań klinicznych z udziałem łącznie 1388 pacjentów w 5. stadium PChN, w przypadku których czas trwania leczenia wynosił do 2 lat, oraz 145 pacjentów z PChN niewymagającą dializy, w przypadku których czas trwania leczenia wynosił od 12 tygodni do 1 roku.

W przypadku pacjentów w 5. stadium PChN główna ocena bezpieczeństwa opierała się na łącznej analizie danych pochodzących z 4 badań przeprowadzonych z udziałem 557 pacjentów w 5. stadium PChN przyjmujących produkt Fexeric przez okres do 1 roku. W przypadku pacjentów z PChN niewymagającą dializy główna ocena bezpieczeństwa opierała się na danych pochodzących z badania głównego (Badanie 204), w ramach którego przez 12 tygodni 75 pacjentom podawano produkt Fexeric. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów w 5. stadium PChN oraz pacjentów z PChN niewymagającą dializy przedstawiono odpowiednio w tabelach 1 i 2. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$, w tym pojedyncze przypadki) oraz nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych, w których produkt Fexeric podawano pacjentom w 5. stadium PChN poddawanym hemodializie lub dializie otrzewnowej.

Klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	Zapalenie oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Zmniejszenie apetytu, hiperkaliemia, hipofosfatemia, zwiększenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często:	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca, duszność
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	Złośliwe nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Obrzęk płucny, świszczący oddech
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, odbarwienie stolca
Często:	Ból brzucha, wzdęcia i (lub) dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, zaparcia, nudności, wymioty
Niezbyt często:	Nieprawidłowe stolce, nieregularne wypróżnienia, suchość w jamie ustnej, dysgeuzja, dyspepsja, wzdęcia, częste wypróżnienia, błony śluzowej żołądka, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba refluksowa przełyku, wymioty fusowate, choroba wrzodowa żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Świąd, wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Ból, pragnienie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często:	Nieprawidłowe odgłosy oddechowe, zwiększone stężenie ferrytyny w surowicy, zwiększone wysycenie transferyny, zwiększenie masy ciała
Obrażenia, zatrucie i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często:	Uszkodzenie mięśni

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych, w których produkt Fexeric podawano pacjentom z PChN niewymagającą dializy.

Klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Hipofosfatemia
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcia, odbarwienie stolca
Często:	Ból brzucha, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, nudności, wymioty, hemoroidy, krew w stolcu, śluz w stolcu, dyspepsja, wzdęcia, suchość w ustach

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących przedawkowania produktu Fexeric u ludzi. Maksymalna badana dawka produktu Fexeric podawana pacjentom z PChN wynosiła 12 g (12 tabletek) na dobę.

Przedawkowanie żelaza jest niebezpieczne, w szczególności u dzieci, i wymaga ono niezwłocznej pomocy lekarskiej. Do objawów ostrego przedawkowania żelaza należą wymioty, biegunka, ból brzucha, drażliwość oraz senność. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia przypadkowego lub celowego połknięcia zbyt dużej dawki produktu Fexeric należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii
kod ATC: V03AE08

Mechanizm działania

Fexeric zawiera kompleks koordynacyjny żelaza(III) cytrynianu jako substancję czynną. W przewodzie pokarmowym żelazo z produktu reaguje z fosforanami pokarmu, wytrącając je w postaci fosforanu żelaza. Związek ten jest nierozpuszczalny i zostaje wydalony ze stolcem, co powoduje zmniejszenie ilości fosforanów wchłanianych z przewodu pokarmowego. Poprzez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym i zmniejszanie ich wchłaniania, produkt Fexeric zmniejsza zawartość fosforu w surowicy. Po wchłonięciu, cytrynian zostaje przekształcony w tkankach do wodorowęglanu.

Skuteczność kliniczna

Zdolność produktu Fexeric do ograniczania zawartości fosforu w surowicy u pacjentów z PChN oceniano głównie w jednym badaniu głównym fazy III (Badanie 304) prowadzonym z udziałem pacjentów w stadium 5. PChN oraz w jednym 12-tygodniowym badaniu głównym fazy II z grupą kontrolną przyjmującą placebo (Badanie 204) prowadzonym z udziałem pacjentów z PChN niewymagającą dializy i niedokrwistością. Oba badania prowadzono z udziałem pacjentów pochodzących z Ameryki Północnej i (lub) Azji.

Oceniono również zdolność produktu Fexeric do zwiększania ilości żelaza w organizmie jako drugorzędowy punkt końcowy u pacjentów poddawanych dializie, oraz równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy u pacjentów nie poddawanych dializie.

Wpływ na homeostazę fosforową

W badaniu głównym 304, po 2-tygodniowym okresie wypłukania, 441 pacjentów w 5. stadium PChN z hiperfosfatemią przydzielono losowo do grupy otrzymującej produkt Fexeric (n=292) lub czynny lek kontrolny (węglan selenameru i (lub) octan wapnia; n=149), które podawano w ramach badania prowadzonego metodą próby otwartej przez okres 52 tygodni. Dawka początkowa produktu Fexeric wynosiła 6 tabletek/dobę (6 g/dobę) w podzielonych dawkach podawanych z posiłkami. Dawka

początkowa czynnego leku kontrolnego stanowiła dawkę przypisaną danemu pacjentowi przed okresem wypłukania.

W razie potrzeby dawkę leku wiążącego fosforan zwiększano do maksymalnie 12 g/dobę, aby utrzymać wartość zawartości fosforu w surowicy między 3,5 a 5,5 mg/dl. W 12. tygodniu określono nie mniejszą skuteczność względem węglanu sewelameru. Po zakończeniu 52-tygodniowego okresu z zastosowaniem czynnego leku kontrolnego, pacjentów zakwalifikowano do 4-tygodniowego badania z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w ramach którego zostali oni ponownie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej produkt Fexeric (n=96) lub placebo (n=96).

Po 12 tygodniach przyjmowania leku średnia zmiana ($\pm$ SD) zawartości fosforu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-2,02 \pm 2,0$ mg/dl w przypadku produktu Fexeric oraz $-2,21 \pm 2,18$ mg/dl w przypadku węglanu sewelameru, wykazując tym samym nie mniejszą skuteczność produktu Fexeric w porównaniu z sewelamerem. W trakcie całego 52-tygodniowego okresu z zastosowaniem czynnego leku kontrolnego, obniżenie zawartości fosforu w surowicy (w przybliżeniu 2,0 mg/dl po maksymalnie 2-tygodniowym okresie wypłukania) oraz odsetek pacjentów, u których osiągnięto i utrzymano zawartość fosforu w surowicy $\leq 5,5$ mg/dl (w przybliżeniu 62%) były porównywalne w grupie stosującej produkt Fexeric i w grupie przyjmującej czynny lek kontrolny (tabela 3). W trakcie kolejnego, 4-tygodniowego okresu z udziałem grupy kontrolnej przyjmującej placebo zawartość fosforu w surowicy u pacjentów przyjmujących produkt Fexeric utrzymała się na tym samym poziomie (średni spadek 0,24 mg/dl), natomiast w przypadku pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono średni wzrost zawartości fosforu wynoszący 1,79 mg/dl ($p < 0,0001$ w odniesieniu do różnicy w leczeniu).

W głównym badaniu 204 prowadzonym z udziałem pacjentów nie poddawanych dializie, badany lek podawano 148 pacjentom z PChN niewymagającą dializy, hiperfosfatemią i niedokrwistością wywołaną niedoborem żelaza; grupa zakwalifikowana do badania obejmowała 141 pacjentów (produkt Fexeric: 72 pacjentów; placebo: 69 pacjentów). Dawka początkowa produktu Fexeric wynosiła 3 tabletki/dobę (3 g/dobę) w dawkach podzielonych podawanych wraz z posiłkami i była ona w razie potrzeby zwiększana do maksymalnie 12 g/dobę w celu utrzymania wartości zawartości fosforu w surowicy między 3,0 a 3,5 mg/dl.

W ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia u pacjentów przyjmujących produkt Fexeric nastąpiło istotne zmniejszenie zawartości fosforu w surowicy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p < 0,001$ w odniesieniu do różnicy w leczeniu) (tabela 3). Wydalanie fosforu z moczem oraz FGF-23 również uległy istotnemu zmniejszeniu względem wartości wyjściowych u pacjentów z PChN niewymagającą dializy, którzy przyjmowali produkt Fexeric w ramach porównania z pacjentami przyjmującymi placebo.

Tabela 3: Zestawienie parametrów skuteczności w utrzymaniu homeostazy fosforowej w tygodniu 12. i 52. w Badaniu 304 (PChN stadium 5.) oraz w tygodniu 12. w Badaniu 204 (PChN niewymagająca dializy)

	Badanie 304 (stadium 5. PChN)		Badanie 204 (PChN niewymagająca dializy)	
Parametr	Fexeric N = 281	Czynny lek kontrolny N = 146	Fexeric N = 72	Placebo N = 69
Wyjściowa zawartość fosforu w surowicy (średnia $\pm$ SD; mg/dl)	7,41 $\pm$ 1,6	7,56 $\pm$ 1,7	4,5 $\pm$ 0,61	4,7 $\pm$ 0,60
Zmiana zawartości fosforu w surowicy w tygodniu 12 w stosunku do wartości wyjściowej ^s (średnia $\pm$ SD; mg/dl)	-2,02 $\pm$ 2,0	-2,22 $\pm$ 2,1 (-2,21 $\pm$ 2,2 jedynie dla sewelameru)	-0,7 $\pm$ 0,61	-0,3 $\pm$ 0,74
Zmiana zawartości fosforu w surowicy w tygodniu 52. w stosunku do wartości wyjściowej (średnia $\pm$ SD; mg/dl)	-2,03 $\pm$ 2,0	-2,18 $\pm$ 2,3	ND	
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie w odniesieniu do zawartości fosforu w surowicy w tygodniu 12. (%)	60,9*	63,7*	69,4**	27,5**
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie w odniesieniu do zawartości fosforu w surowicy w tygodniu 52. (%)	62,3*	63,0*	ND	

^s Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu 304; Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy w Badaniu 204.

*Odsetek pacjentów, u których osiągnięto zawartość fosforu w surowicy $\leq$ 5,5 mg/dl w grupie pacjentów w 5. stadium PChN;

**Odsetek pacjentów, u których osiągnięto zawartość fosforu w surowicy $\leq$ 4,0 mg/dl w grupie pacjentów z PChN niewymagającą dializy

ND: nie dotyczy; SD: odchylenie standardowe

Wpływ na homeostazę żelaza

W badaniu głównym 304 prowadzonym z udziałem pacjentów leczonych dializą, u pacjentów w 5. stadium PChN, którym podawano produkt Fexeric obserwowano istotnie większy wzrost stężenia ferrytyny i wysycenia transferyny po 52-tygodniowym okresie leczenia (tabela 4) oraz istotne ograniczenie stosowania podawanego dożylnie żelaza ulegającego kumulacji (odpowiednio 96 i 149 mg/miesiąc) oraz czynników pobudzających erytropoezę (odpowiednio 7713 i 9183 IU/tydzień) w tym samym okresie. Podczas 52-tygodniowego okresu leczenia stężenie hemoglobiny utrzymywało się względnie na tym samym poziomie w grupie pacjentów przyjmujących produkt Fexeric w porównaniu z grupą przyjmującą czynny lek kontrolny (tabela 4).

W badaniu głównym 204 prowadzonym z udziałem pacjentów z PChN niewymagającą dializy po 12 tygodniach leczenia u pacjentów przyjmujących produkt Fexeric stwierdzono istotne zwiększenie wysycenia transferyny oraz stężenia ferrytyny i hemoglobiny w surowicy w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ($p < 0,001$ w odniesieniu do różnicy w leczeniu dla każdego z parametrów) (tabela 4).

Tabela 4: Zestawienie wyników dotyczących homeostazy żelaza w tygodniu 12. i 52. w badaniu 304 (stadium 5. PChN) oraz w tygodniu 12. w badaniu 204 (PChN niewymagająca dializy)

Parametr	Badanie 304 (stadium 5. PChN)		Badanie 204 (PChN niewymagająca dializy)	
	Fexeric N = 281	Czynny lek kontrolny N = 146	Fexeric N = 72	Placebo N = 69
Wartość wyjściowa TSAT (średnia ± SD; %)	31,3 ± 11,2	30,8 ± 11,6	21,6 ± 7,4	21,0 ± 8,3
Zmiana wartości TSAT w tygodniu 12. względem wartości wyjściowej ^s (średnia ± SD; %)	8,8 ± 18,3	0,5 ± 15,8	10,2 ± 12,5	-1,0 ± 7,0
Zmiana wartości TSAT w tygodniu 52. względem wartości wyjściowej (średnia ± SD; %)	7,9 ± 18,3	-1,0 ± 14,9	ND	
Wartość wyjściowa stężenia ferrytyny (średnia ± SD; ng/ml)	592,8 ± 292,9	609,5 ± 307,7	115,8 ± 83,1	110 ± 80,9
Zmiana wartości stężenia ferrytyny w tygodniu 12. względem wartości wyjściowej (średnia ± SD; ng/ml)	162,7 ± 284,3	44,0 ± 270,4	73,5 ± 76,2	-4,4 ± 47,5
Zmiana wartości stężenia ferrytyny w tygodniu 52. względem wartości wyjściowej (średnia ± SD; ng/ml)	302,1 ± 433,7	22,4 ± 374,0	ND	
Odsetek pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy > 500 ng/ml w punkcie wyjściowym badania	166 (59,1%)	87 (59,6%)	0	0
Odsetek pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy > 500 ng/ml w tygodniu 12.	174 (61,9%)	86 (58,9%)	3 (4,2%)	0
Odsetek pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy > 500 ng/ml w tygodniu 52.	160 (56,9%)	63 (43,2%)	ND	

Parametr	Badanie 304 (stadium 5. PChN)		Badanie 204 (PChN niewymagająca dializy)	
	Fexeric N = 281	Czynny lek kontrolny N = 146	Fexeric N = 72	Placebo N = 69
Wartość wyjściowa stężenia Hgb (średnia $\pm$ SD; g/dl)	11,61 $\pm$ 1,24	11,71 $\pm$ 1,26	10,5 $\pm$ 0,81	10,6 $\pm$ 1,1
Zmiana wartości stężenia Hgb w tygodniu 12. względem wartości wyjściowej (średnia $\pm$ SD; g/dl)	0,19 $\pm$ 1,41	-0,19 $\pm$ 1,53	0,4 $\pm$ 0,75	-0,2 $\pm$ 0,91
Zmiana wartości stężenia Hgb w tygodniu 52. względem wartości wyjściowej (średnia $\pm$ SD; g/dl)	-0,20 $\pm$ 1,34	-0,55 $\pm$ 1,59	ND	

⁸ Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy w Badaniu 204.

Wszystkie pozostałe parametry były drugorzędowymi lub poznawczymi punktami końcowymi tych dwóch badań.

Hgb: hemoglobina; ND: nie dotyczy; SD: odchylenie standardowe; TSAT: wysycenie transferyny

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fexeric w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w odniesieniu do stosowania w leczeniu hiperfosfatemii związanej z przewlekłą chorobą nerek (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Upośledzenie czynności wątroby

Spośród 557 pacjentów przyjmujących produkt Fexeric w całej grupie pacjentów badanych pod względem bezpieczeństwa stosowania leku u 67 (12%) pacjentów stwierdzono zaburzenia czynności wątroby w punkcie wyjściowym badania. Pacjentów tych leczono zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, przy braku obaw związanych z bezpieczeństwem stosowania.

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu Fexeric, w tym badań długoterminowych, nie stwierdzono dowodów na występowanie zaburzeń czynności wątroby lub istotnej zmiany stężenia enzymów wątrobowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono oficjalnych badań farmakokinetycznych, gdyż główny mechanizm działania leku jest ograniczony głównie do przewodu pokarmowego.

Badanie parametrów zawartości żelaza w surowicy wykazało, że wchłanianie układowe żelaza zawartego w produkcie Fexeric jest niewielkie i wynosi w przybliżeniu 1%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Program badań nieklinicznych oparto na 7 badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach i psach. Narządem docelowym głównego działania toksycznego żelaza(III) cytrynianu jest przewód pokarmowy, czego dowodem jest występowanie nadżerek błony śluzowej oraz ostrego lub podostrego zapalenia przewodu pokarmowego u psów po podaniu większych dawek leku. W przypadku psów z wystarczającą ilością żelaza w organizmie wyniki oceny mikroskopowej i makroskopowej wątroby potwierdziły objawy kumulacji żelaza w organizmie.

Dane dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych parametrów farmakodynamicznych, dane farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa oraz dane farmakokinetyczne dotyczące produktu Fexeric pochodzą z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i nie wywołały one obaw dotyczących bezpieczeństwa u ludzi.

Informacje dotyczące genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa pochodzą z piśmiennictwa naukowego. Dane z badań rakotwórczości wykazały, że żelaza(III) cytrynian nie wykazuje działania rakotwórczego u myszy i szczurów po podaniu domięśniowym lub podskórnym. Żelaza(III) cytrynian nie wykazywał działania mutagennego w badaniu rewersji mutacji u bakterii (test Ames) ani działania klastogennego w teście aberracji chromosomalnych z wykorzystaniem fibroblastów chomika chińskiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana

Wapnia stearynian

Powłoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek

Triacetyna

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

Czerwień Allura AC (E 129)

Indygokarmina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 60 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz środkiem osuszającym.

Wielkość opakowania: 200 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1039/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 września 2015.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymogi dotyczące przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu określono w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i którego kolejne aktualizacje są ogłaszane na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia na wprowadzenie do obrotu (PASS): prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe badanie u pacjentów z PChN leczonych produktem Fexeric w celu uzyskania długookresowych (dwuletnich) danych o bezpieczeństwie stosowania (w tym zdarzenia przeciążenia żelazem, zdarzenia dotyczące zakażeń i zaburzeń żołądka i jelit), zwłaszcza w populacji UE, populacji pacjentów w podeszłym i bardzo podeszłym wieku, populacji pacjentów poddawanych dializie (HD, DO) i nie poddawanych dializie, oraz dodatkowo wykazujące specyficzne zagrożenia w podgrupach ze stężeniem ferrytyny w surowicy > 500 ng/ml i u pacjentów z zakresem 200 ng/ml do < 500 ng/ml.	54 miesiące po pierwszym wprowadzeniu do obrotu w UE.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE I ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fexeric 1 g tabletki powlekane
kompleks koordynacyjny żelaza(III) cytrynianu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 1 g kompleksu koordynacyjnego żelaza(III) cytrynianu (co odpowiada 210 mg żelaza).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również żółcień pomarańczową FCF (E 110), czerwień Allura AC (E 129), **więcej informacji znajduje się w ulotce dla użytkownika.**

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 60 dni
Data otwarcia: **(Wyłącznie na butelce)**

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1039/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fexeric 1 g (wyłącznie na pudełku)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Fexeric 1 g tabletki powlekane kompleks koordynacyjny żelaza(III) cytrynianu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Fexeric i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Fexeric
3. Jak przyjmować Fexeric
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Fexeric
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Fexeric i w jakim celu się go stosuje

Fexeric zawiera kompleks koordynacyjny żelaza(III) cytrynianu jako substancję czynną. Jest on stosowany u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek do obniżania wysokiej zawartości fosforu we krwi.

Fosfor znajduje się w wielu produktach spożywczych. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek eliminacja fosforu z organizmu nie przebiega w sposób prawidłowy. Może to prowadzić do podwyższonej zawartości fosforu we krwi. Utrzymanie prawidłowej zawartości fosforu we krwi jest ważne dla zachowania zdrowych kości i naczyń krwionośnych oraz w celu zapobiegania świądowi skóry, zaczerwienieniu oczu, bólowi i złamaniom kości.

Fexeric wiąże się w przewodzie pokarmowym z fosforem zawartym w pożywieniu, zapobiegając jego wchłonięciu do krwi. Następnie związany z lekiem Fexeric fosfor zostaje wydalony z organizmu ze stolcem.

Lekarz może zalecić specjalną dietę w celu zapobiegania wysokim zawartościom fosforu we krwi. W takiej sytuacji należy przestrzegać specjalnej diety, nawet jeśli pacjent przyjmuje Fexeric.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Fexeric

Kiedy nie przyjmować leku Fexeric:

- jeśli pacjent ma uczulenie na kompleks koordynacyjny żelaza(III) cytrynianu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma niską zawartość fosforu we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba żołądka lub jelit, np. krwawienie z żołądka lub jelit;
- jeśli u pacjenta występuje hemochromatoza, choroba, w której dochodzi do nadmiernego wchłaniania żelaza z pożywienia;
- jeśli u pacjenta występuje inne zaburzenie związane ze zwiększonym stężeniem żelaza we krwi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fexeric należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje zbyt duże stężenie żelaza we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje zapalenie jelit.

Badania kontrolne

Fexeric zwiększa stężenie żelaza w organizmie pacjenta. Z uwagi na niebezpieczeństwo związane ze zbyt wysokim stężeniem żelaza w organizmie pacjent będzie poddawany badaniu krwi w regularnych odstępach czasu w celu oceny stężenia żelaza. Badanie to może być wykonywane w ramach rutynowych badań związanych z chorobą nerek.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Fexeric w tej grupie pacjentów.

Fexeric a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Następujące leki mogą wchodzić w interakcje z Fexeric lub ulegać jego wpływowi:

- inne leki zawierające żelazo;
ponieważ Fexeric zawiera żelazo, lekarz prowadzący może uznać za konieczne dostosowanie dawek innych przyjmowanych preparatów żelaza;
- leki zawierające glin;
leku Fexeric nie należy przyjmować jednocześnie z lekami zawierającymi glin;
- należy także poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje lub planuje przyjmować leki wymienione poniżej. Lekarz prowadzący może zmienić dawkę lub zalecić przyjmowanie tych leków 2 godziny przed przyjęciem leku Fexeric lub po jego przyjęciu. Można również rozważyć kontrolowanie stężenia we krwi poniższych leków:
 - cyprofloksacyna, doksycyklina, cefdinir: leki do stosowania w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
 - kwas walproinowy: lek stosowany w leczeniu padaczki i zaburzeń psychicznych;
 - sertralina: lek stosowany w leczeniu depresji;
 - metotreksat: lek stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, raka oraz choroby skóry o nazwie łuszczyca;
 - alendronian: lek stosowany w leczeniu osteoporozy (zmniejszenia masy i gęstości kości);
 - lewodopa: lek stosowany w leczeniu choroby Parkinsona;
 - lewotyroksyna: lek stosowany w leczeniu niedoboru hormonu tarczycy.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **ciąża**

Jeżeli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie przyjmowania leku. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, powinna zasięgnąć porady lekarza. Nie wiadomo, czy Fexeric ma wpływ na rozwój płodu.

- **karmienie piersią**

Jeśli pacjentka planuje karmienie piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie wiadomo, czy Fexeric może przenikać do mleka kobiecego i wpływać na rozwój dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fexeric nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Fexeric zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110) oraz czerwień Allura AC (E 129)

Barwniki te mogą powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

3. Jak przyjmować Fexeric

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to:

- dawka **początkowa** dla osób dorosłych: od 3 do 6 tabletek na dobę, w dawkach podzielonych, w trakcie lub bezpośrednio po posiłku. Przyjmowanie tabletek z posiłkiem ułatwi działanie leku.

Pacjenci nie poddawani dializie wymagają niższej dawki początkowej: 3 tabletki na dobę, w dawkach podzielonych, w trakcie lub bezpośrednio po posiłku.

Lekarz prowadzący może zmniejszyć lub zwiększyć dawkę początkową w zależności od zawartości fosforu we krwi pacjenta. Lekarz prowadzący będzie regularnie kontrolował zawartość fosforu w organizmie pacjenta. Badanie to może być wykonywane w ramach rutynowych badań związanych z chorobą nerek.

- dawka **maksymalna**: 12 tabletek na dobę, w dawkach podzielonych, w trakcie lub bezpośrednio po posiłku.

Sposób podawania

Należy połknąć tabletkę w całości w trakcie lub bezpośrednio po posiłku, popijając szklanką wody.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Fexeric

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Fexeric należy poinformować o tym lekarza. Jeżeli dziecko przypadkowo połknie tabletki leku Fexeric, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub ośrodkiem leczenia zatruc.

Pominięcie przyjęcia leku Fexeric

Należy przyjąć kolejną przepisaną dawkę o zwykłej porze wraz z posiłkiem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Fexeric

Leczenie wysokiej zawartości fosforu we krwi zazwyczaj trwa przez długi czas. Ważne jest, aby pacjent kontynuował przyjmowanie leku Fexeric tak długo, jak wynika z przepisu lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi:

- silny ból brzucha lub zaparcia (niezbyt często);
- wymioty z krwią (niezbyt często);
- krew w stolcu (niezbyt często).

Następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Fexeric zgłoszono u pacjentów poddawanych dializie:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- odbarwienie stolca
- biegunka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zaparcie
- ból brzucha, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej
- wzdęcia
- nudności, wymioty

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób):

- zmiany w wynikach badań stężenia żelaza we krwi
- zmniejszenie lub zwiększenie apetytu
- niestrawność, wzdęcia
- stan zapalny wyściółki żołądka, owrzodzenie błony śluzowej żołądka lub górnego odcinka jelita
- refluks żołądkowo-przełykowy
- nieprawidłowy stolec, nieregularne wypróżnienia
- niska zawartość fosforu w surowicy
- suchość w ustach
- zaburzenia smaku
- ból głowy
- zawroty głowy
- niskie stężenie potasu w surowicy
- nietrzymanie moczu
- wysypka skórna, świąd
- kołatanie serca
- duszności, świszczący oddech, nieprawidłowe szmery oddechowe
- ból
- uczucie pragnienia
- zapalenie oskrzeli
- uszkodzenie mięśni
- zwiększenie masy ciała
- obecność płynu w płucach
- bardzo wysokie ciśnienie tętnicze

Najczęstsze działania niepożądane (dotyczące więcej niż 1 na 10 osób) występujące u pacjentów nie poddawanych dializie również dotyczą żołądka i jelit:

- odbarwienie stolca
- biegunka
- zaparcie

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Fexeric

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: EXP.
Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
Po pierwszym otwarciu butelki produkt należy zużyć w ciągu 60 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Fexeric

Substancją czynną leku Fexeric jest kompleks koordynacyjny żelaza(III) cytrynianu. Każda tabletką powlekana zawiera 1 g kompleksu koordynacyjnego żelaza(III) cytrynianu (co odpowiada 210 mg żelaza).
Pozostałe składniki to skrobia żelowana, wapnia stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek, triacetyna, żółcień pomarańczowa FCF (E 110), czerwień Allura AC (E 129), indygokarmina.

Jak wygląda Fexeric i co zawiera opakowanie

Fexeric ma postać owalnych tabletek barwy brzoskwiowej z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „KX52”. Wymiary tabletki: długość 19 mm, grubość 7,2 mm, szerokość 10 mm.

Tabletki pakowane są w plastikowe butelki zawierające zakrętki z zabezpieczeniem przed dziećmi. Są one dostarczane w jednym rozmiarze opakowania: 200 tabletek w butelce.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Akebia Europe Limited
c/o Matheson
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlandia

Wytwórca:
Propak Health Ltd.
3-4 Ballyboggan Industrial Estate
Ballyboggan Road
Finglas
Dublin 11
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego:

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.