

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fexeric 1 g comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 1 g de complexo de coordenação de citrato férrico (equivalente a 210 mg de ferro férrico).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém amarelo sol FCF (E110) (0,99 mg) e vermelho allura AC (E129) (0,70 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película de cor de pêssego, com forma oval e impresso com a designação “KX52”. Os comprimidos têm 19 mm de comprimento, 7,2 mm de espessura e 10 mm de largura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fexeric é indicado para o controlo da hiperfosfatemia em doentes adultos com doença renal crónica (DRC).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Dose inicial

A dose inicial recomendada de Fexeric é de 3 a 6 g (3 a 6 comprimidos) por dia com base nos níveis de fósforo sérico.

Os doentes que sofrem de DRC mas que não estão submetidos a diálise necessitam da dose inicial mais baixa, 3 g (3 comprimidos) por dia.

Fexeric deve ser tomado em doses divididas com ou imediatamente após as refeições do dia.

Os doentes que tomavam anteriormente outros captadores de fosfato que mudam para Fexeric devem começar por tomar 3 a 6 g (3 a 6 comprimidos) por dia.

Os doentes que recebem este medicamento devem seguir as dietas prescritas com baixo teor em fosfato.

Ajuste da dose

As concentrações séricas de fósforo devem ser monitorizadas no prazo de 2 a 4 semanas a contar do início ou da alteração da dose de Fexeric e, após a estabilidade, aproximadamente a cada 2-3 meses. A dose pode ser aumentada ou diminuída entre 1 a 2 g (1 a 2 comprimidos) por dia a intervalos de 2- a 4-semanas, conforme necessário, para manter o fósforo sérico nos níveis alvo recomendados, até um máximo de 12 g (12 comprimidos) por dia.

São limitados os dados disponíveis para doses superiores a 9 g (9 comprimidos) por dia em doentes com DRC não submetidos a diálise; por conseguinte, nesta população, doses superiores a 9 g/dia devem ser utilizadas com precaução.

É necessário descontinuar temporariamente Fexeric se o fósforo sérico for < 3 mg/dl e retomar numa dose inferior depois de o fósforo sérico regressar ao intervalo alvo.

O tratamento com Fexeric pode causar aumentos das concentrações de ferro, sobretudo nos doentes a receberem terapêutica concomitante de ferro por via intravenosa. Fexeric deve ser temporariamente descontinuado se a ferritina sérica exceder 800 ng/ml (ver secção 4.4).

Os dados de segurança a longo prazo são limitados no caso dos doentes não submetidos a diálise e diálise peritoneal (DP) (ver secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Fexeric em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

População idosa

Fexeric foi administrado a mais de 400 doentes \geq 65 anos de idade em estudos nos quais a dose foi ajustada para atingir os níveis alvo do fósforo sérico. Os doentes idosos foram tratados de acordo com o regime posológico recomendado sem quaisquer preocupações de segurança. É limitada a experiência obtida em estudos clínicos em doentes com idade superior a 75 anos.

Insuficiência hepática

É limitada a experiência obtida em estudos clínicos em doentes com insuficiência hepática. Não se considera necessária qualquer redução da dosagem mas os doentes com insuficiência hepática devem iniciar o tratamento com a dose inicial mais baixa, ou seja, 3 g (3 comprimidos) por dia (ver secção 5.1).

Modo de administração

Para administração por via oral. Os comprimidos devem ser tomados inteiros.

Os doentes devem tomar Fexeric com ou imediatamente após as refeições. A dose diária total deve ser dividida ao longo das refeições do dia.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipofosfatemia
- Doenças gastrointestinais ativas graves (por exemplo, hemorragias gastrointestinais)
- Hemocromatose ou análises laboratoriais indicadoras de uma possível hemocromatose
- Outras síndromes de sobrecarga férrica (principal ou secundária)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização dos parâmetros férricos

Com a utilização de Fexeric, observam-se aumentos da ferritina e da saturação da transferrina (TSAT). Este medicamento só deve ser utilizado na ausência de síndromes de sobrecarga férrica e com precaução no caso de a ferritina sérica aumentar para valores superiores a 500 ng/ml. Fexeric deve ser temporariamente descontinuado se a ferritina sérica exceder 800 ng/ml. Observaram-se níveis de ferritina significativamente elevados, sobretudo com a utilização concomitante de ferro por via intravenosa.

Todos os doentes que recebem este medicamento necessitam de, pelo menos, uma monitorização trimestral dos parâmetros de armazenamento de ferro sérico (ferritina sérica e TSAT). Os níveis de ferritina sérica e TSAT aumentam após a administração de ferro por via intravenosa; por conseguinte, devem ser colhidas amostras de sangue para a medição dos parâmetros de armazenamento sérico, numa altura adequada que reflita o estado férrico do doente após a administração de ferro por via intravenosa tendo em conta o medicamento utilizado, a quantidade de ferro administrada e a frequência da administração, mas um mínimo de 7 dias após a administração de ferro por via intravenosa.

Os doentes tratados com Fexeric não devem receber qualquer tratamento concomitante com outras preparações férricas por via oral.

Com este medicamento, observaram-se reduções do ferro por via intravenosa e do agente estimulador da eritropoiese (AEE). Por conseguinte, é possível que os doentes necessitem de uma redução, ou mesmo de uma descontinuação, do ferro por via intravenosa e/ou dos AEE.

Doença inflamatória do intestino

Foram excluídos dos ensaios clínicos os doentes com doença inflamatória do intestino ativa e sintomática. Fexeric só deve ser utilizado nestes doentes após uma cuidadosa avaliação da relação risco-benefício.

Generalidades

Cada comprimido revestido por película de 1 g contém amarelo sol FCF (E110) (0,99 mg) e vermelho allura AC (E129) (0,70 mg), o que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no Fexeric

Resultados de análises de subgrupos no estudo clínico essencial em doentes submetidos a diálise demonstram que o uso concomitante de medicamentos frequentemente prescritos de forma concomitante nos doentes com DRC (fluoroquinolonas, tetraciclina, inibidores da bomba de prótons, hormonas da tiroide, sertralina, Vitamina D, varfarina, ácido acetilsalicílico) não afeta a eficácia de Fexeric em termos da sua capacidade de reduzir o fósforo sérico.

Efeitos de Fexeric noutros medicamentos

Na medida em que o citrato é conhecido por aumentar a absorção de alumínio, os compostos à base de alumínio devem ser evitados quanto os doentes recebem Fexeric.

O tratamento com Fexeric pode levar a aumentos das concentrações de ferro, sobretudo nos doentes a receberem terapêutica concomitante de ferro por via intravenosa. Os doentes com níveis elevados de ferritina a receberem ferro por via intravenosa poderão necessitar de uma redução da dose ou de uma descontinuação da terapêutica com ferro por via intravenosa.

Observaram-se reduções no uso de AEE com Fexeric. Por conseguinte, é possível que os doentes necessitem de uma redução das doses de AEE.

Em estudos de interação medicamentosa em participantes saudáveis do sexo masculino e feminino, Fexeric diminuiu a biodisponibilidade da ciprofloxacina administrada de forma concomitante (conforme medido pela área sob a curva [AUC]) em cerca de 45%. Contudo, não se observou qualquer interação quando Fexeric e a ciprofloxacina foram tomados com 2 horas de intervalo. Consequentemente, a ciprofloxacina não deve ser tomada na mesma altura mas pelo menos 2 horas antes ou depois de Fexeric. Fexeric não alterou a biodisponibilidade dos seguintes medicamentos quando administrados de forma concomitante: clopidogrel, digoxina, diltiazem, glimepirida, losartan.

Com base em estudos *in vitro*, determinados medicamentos antibióticos (doxiciclina, cefdinir), anticonvulsivantes (valproato de sódio), antidepressivos (cloridrato de sertralina), bifosfonatos (alendronato sódico), antiparkinsonianos (levodopa) e imunossuppressores (metotrexato) demonstraram potencial para interagirem com Fexeric: qualquer um destes ou de outros medicamentos com potencial para interagirem com Fexeric devem ser tomados pelo menos 2 horas antes ou depois de Fexeric.

Na medida em que as preparações à base de ferro são conhecidas por reduzirem a absorção da levotiroxina (tiroxina), os médicos devem considerar a monitorização de marcadores adequados ou sinais clínicos de eficácia no caso de estes medicamentos serem administrados de forma concomitante com Fexeric.

Embora o potencial de interações com medicamentos pareça ser baixo, no caso de tratamento concomitante com medicamentos com uma janela terapêutica estreita, a relação efeito clínico/acidentes adversos deve ser monitorizada no início, no ajuste da dose de Fexeric ou do medicamento concomitante.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez e mulheres com potencial para engravidar

Não existem dados relativos à utilização do complexo de coordenação de citrato férrico em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Fexeric não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o complexo de coordenação de citrato férrico/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Fexeric tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis relativamente à potencial influência de Fexeric na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Fexeric sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em doentes com doença renal crónica (DRC 5D) dependentes de diálise durante o tratamento foram fezes descoloridas e diarreia, as quais ocorreram em 18% e 13% dos doentes, respetivamente. Estas reações adversas são características dos medicamentos contendo ferro e, com uma administração continuada, diminuem com o tempo. Todas as reações adversas graves foram de natureza gastrointestinal (dor abdominal, obstipação, diarreia, gastrite, gastrite erosiva e hemátémese). Estas reações adversas graves foram pouco frequentes (menos de 1 caso em cada 100 doentes), sendo que cada uma foi notificada em 0,2% (1/557) dos doentes com DRC 5D que receberam Fexeric.

As reações adversas notificadas com mais frequência nos doentes DRC (DRC ND) não dependentes de diálise durante o tratamento foram fezes descoloridas, obstipação e diarreia, as quais ocorreram em 27%, 13% e 11% dos doentes, respetivamente. Nenhum dos acontecimentos graves notificados no Estudo 204 foram considerados como estando possivelmente relacionados com Fexeric. Nos restantes estudos sem diálise, um total de 3 reações adversas graves notificadas em 2 doentes foram de natureza gastrointestinal (úlceras gastrointestinais, pólipos gástricos e pólipos colónicos).

Com a utilização de Fexeric, observam-se aumentos da ferritina e da TSAT acima dos limiares de segurança.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de Fexeric no tratamento da hiperfosfatemia foi investigada em 18 ensaios clínicos que incluíram um total de 1388 doentes com DRC 5D, com uma duração do tratamento até 2 anos, e 145 doentes com DRC ND, com uma duração do tratamento de 12 semanas a 1 ano.

Em doentes com DRC 5D, a avaliação principal de segurança baseia-se na análise integrada de dados de 4 estudos que incluem 557 doentes com DRC 5D tratados com Fexeric até 1 ano. Em doentes com DRC ND, a avaliação principal de segurança baseia-se no estudo essencial (Estudo 204), no qual 75 doentes foram tratados com Fexeric durante 12 semanas. As reações adversas notificadas nos doentes DRC 5D e DRC ND são apresentadas nas Tabelas 1 e 2, respetivamente. As frequências das reações adversas são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) e muito raras ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Reações adversas observadas no decurso de estudos clínicos nos quais se procedeu à administração de Fexeric em doentes com DRC 5D submetidos a hemodiálise ou diálise peritoneal.

Classes de sistemas de órgãos no MedDRA	Reação adversa
Infeções e infestações	
Pouco frequentes:	Bronquite
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes:	Redução do apetite, hipercalemia, hipofosfatemia, aumento do apetite
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes:	Tonturas, dor de cabeça
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Palpitações, dispneia
Vasculopatias	
Pouco frequentes:	Hipertensão maligna
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Edema pulmonar, sibilos

Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, fezes descoloridas
Frequentes:	Dor abdominal/desconforto/distensão, obstipação, náuseas, vômitos
Pouco frequentes:	Fezes anormais, irregularidades na evacuação intestinal, boca seca, disgeusia, dispepsia, flatulência, evacuação intestinal frequente, gastrite, gastrite erosiva, doença de refluxo gastroesofágico, hematemese, úlcera péptica
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Prurido, exantema
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Incontinência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Dor, sede
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes:	Sons respiratórios anormais, aumento da ferritina sérica, aumento da saturação de transferrina, aumento do peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Pouco frequentes:	Lesão muscular

Tabela 2: Reações adversas observadas no decurso de estudos clínicos nos quais se procedeu à administração de Fexeric em doentes com DRC 5D.

Classes de sistemas de órgãos no MedDRA	Reação adversa
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	Hipofosfatemia
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, obstipação, fezes descoloridas
Frequentes:	dor/desconforto abdominal, náuseas, vômitos, hemorroidas, hematoquezia, fezes com muco, dispepsia, flatulência, boca seca

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados relativos à sobredosagem de Fexeric nos seres humanos. Em doentes com DRC, a dose máxima estudada foi de 12 g (12 comprimidos) de Fexeric por dia.

Uma sobredosagem de ferro é perigosa, sobretudo em crianças, e implica cuidados imediatos. Os sintomas de uma sobredosagem aguda de ferro incluem vômitos, diarreia, dor abdominal, irritabilidade e sonolência. Caso se saiba ou se suspeite que alguém ingeriu acidental ou intencionalmente uma sobredosagem de Fexeric, deve contactar-se de imediato um médico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para o tratamento de hipercalemia e hiperfosfatemia
código ATC: V03AE08

Mecanismo de ação

Este medicamento contém o complexo de coordenação de citrato férrico como substância ativa. O componente de ferro reage com o fosfato da dieta no trato gastrointestinal (GI) e precipita o fosfato sob a forma de fosfato férrico. Este composto é insolúvel e é excretado nas fezes, o que reduz a quantidade de fosfato que é absorvida do trato GI. Ao ligar-se ao fosfato no trato GI e ao diminuir a absorção, Fexeric reduz os níveis de fósforo sérico. Após a absorção, o citrato é convertido em bicarbonato pelos tecidos.

Eficácia clínica

A capacidade de Fexeric para controlar o fósforo sérico nos doentes com DRC foi principalmente avaliada num ensaio essencial de Fase III e de longa duração (Estudo 304) em doentes com DRC 5D, e num ensaio essencial de Fase II, com 12 semanas de duração e controlado por placebo (Estudo 204) em doentes com DRC ND com anemia. Os dois estudos foram realizados em doentes norte-americanos e/ou asiáticos.

Como parâmetro de avaliação final secundário, e parâmetro de avaliação final coprincipal em doentes não submetidos a diálise, procedeu-se igualmente à avaliação da capacidade de Fexeric para aumentar as concentrações de ferro.

Efeitos na homeostasia do fósforo

No estudo essencial de diálise 304, após um período de eliminação de 2 semanas, 441 doentes com DRC 5D com hiperfosfatemia foram aleatorizados para receberem Fexeric (n = 292) ou o controlo ativo (carbonato de sevelâmero e/ou acetato de cálcio; n = 149) sem ocultação, durante 52 semanas. A dose inicial de Fexeric foi de 6 comprimidos/dia (6 g/dia), em doses divididas com refeições. A dose inicial do controlo ativo correspondeu à dose do doente antes do período de eliminação.

A dose do captador de fosfato foi ajustada conforme necessário para manter os níveis de fósforo sérico entre 3,5 e 5,5 mg/dl, até um máximo de 12 g/dia. Na semana 12, foi determinada a não inferioridade relativamente ao carbonato de sevelâmero. Após a finalização do período de 52 semanas controlado pela substância ativa, os doentes foram considerados elegíveis para entrarem num período de 4 semanas controlado pelo placebo, no qual foram novamente aleatorizados para receberem Fexeric (n = 96) ou placebo (n = 96).

Decorridas 12 semanas de tratamento, a alteração média (\pm DP) no fósforo sérico desde o início do estudo correspondeu a $-2,02 \pm 2,0$ mg/dl para Fexeric e $-2,21 \pm 2,18$ mg/dl para carbonato de sevelâmero, o que demonstra a não inferioridade de Fexeric em comparação com o sevelâmero. Durante o período global de 52 semanas controlado pela substância ativa, a diminuição do fósforo sérico (cerca de 2,0 mg/dl após até um período de eliminação de 2 semanas) e a percentagem de doentes que atingiram e mantiveram o nível de fósforo sérico $\leq 5,5$ mg/dl (cerca de 62%) foram comparáveis nos grupos de Fexeric e do controlo ativo (Tabela 3). Durante o período subsequente de 4 semanas controlado por placebo, os níveis de fósforo sérico mantiveram-se estáveis nos doentes a receberem Fexeric (diminuição média de 0,24 mg/dl), ao passo que os doentes a receberem o placebo apresentaram um aumento médio de 1,79 mg/dl ($p < 0,0001$ para a diferença de tratamento).

No estudo 204 essencial sem diálise, um total de 148 doentes com DRC ND com hiperfosfatemia e anemia com deficiência de ferro receberam tratamento com o medicamento do estudo. Foram incluídos 141 doentes na população com intenção para tratar (Fexeric: 72 doentes; Placebo: 69 doentes). A dose inicial de Fexeric foi de 3 comprimidos por dia (3 g/dia) em doses divididas com as refeições e foi

ajustada, conforme necessário, até um máximo de 12 g/dia para manter os níveis de fósforo sérico entre 3,0 e 3,5 mg/dl.

Durante o período de tratamento de 12 semanas, os doentes tratados com Fexeric apresentaram uma diminuição significativa do fósforo sérico, em comparação com o grupo do placebo ($p < 0,001$ para a diferença de tratamento) (Tabela 3). A excreção urinária do fósforo e o FGF-23 sofreram também uma diminuição significativa relativamente ao início do estudo nos doentes com DRC ND tratados com Fexeric em comparação com os doentes tratados com placebo.

Tabela 3: Resumo dos parâmetros de eficácia na homeostasia do fósforo na Semana 12 e na Semana 52 do Estudo 304 (DRC 5D) e na Semana 12 do Estudo 204 (DRC ND)

Parâmetro	Estudo 304 (DRC 5D)		Estudo 204 (DRC ND)	
	Fexeric N = 281	Controlo ativo N = 146	Fexeric N = 72	Placebo N = 69
Fósforo sérico no início do estudo (média \pm DP, mg/dl)	7,41 \pm 1,6	7,56 \pm 1,7	4,5 \pm 0,61	4,7 \pm 0,60
Alteração do fósforo sérico do início do estudo à Semana 12 [§] (média \pm DP, mg/dl)	-2,02 \pm 2,0	-2,22 \pm 2,1 (-2,21 \pm 2,2 apenas para sevelâmero)	-0,7 \pm 0,61	-0,3 \pm 0,74
Alteração do fósforo sérico do início do estudo à Semana 52 (média \pm DP, mg/dl)	-2,03 \pm 2,0	-2,18 \pm 2,3	NAP	
Proporção de respondedores ao fósforo sérico na Semana 12 (%)	60,9*	63,7*	69,4**	27,5**
Proporção de respondedores ao fósforo sérico na Semana 52 (%)	62,3*	63,0*	NAP	

[§] Parâmetro de avaliação final principal do Estudo 304; Parâmetro de avaliação final coprincipal no Estudo 204.

*Proporção de doentes que alcançaram níveis de fósforo sérico $\leq 5,5$ mg/dl em doentes com DRC 5D;

**Proporção de doentes que alcançaram níveis de fósforo sérico $\leq 4,0$ mg/dl em doentes com DRC ND

NAP: não aplicável; DP: desvio-padrão

Efeitos na homeostasia do ferro

No estudo 304 essencial de diálise, doentes com DRC 5D tratados com Fexeric, em comparação com doentes tratados com o controlo ativo, apresentaram aumentos significativamente mais altos dos níveis de ferritina e TSAT após 52 semanas de tratamento (Tabela 4), e um uso significativamente inferior de ferro por via intravenosa cumulativo (96 versus 149 mg/mês) e AEE (7713 versus 9183 UI/semana), durante o mesmo período. Durante o período de tratamento de 52 semanas, a hemoglobina manteve-se relativamente estável no grupo de Fexeric em comparação com o grupo de controlo ativo (Tabela 4).

No estudo 204 essencial sem diálise, doentes com DRC ND tratados com Fexeric apresentaram um aumento significativo dos níveis séricos de TSAT, ferritina e hemoglobina, em comparação com o grupo do placebo após 12 semanas de tratamento ($p < 0,001$ para a diferença de tratamento no caso de cada parâmetro) (Tabela 4).

Tabela 4: Resumo dos resultados sobre a homeostasia do ferro na Semana 12 e na Semana 52 no Estudo 304 (DRC 5D) e na Semana 12 no Estudo 204 (DRC ND)

Parâmetro	Estudo 304 (DRC 5D)		Estudo 204 (DRC ND)	
	Fexeric N = 281	Controlo ativo N = 146	Fexeric N = 72	Placebo N = 69
TSAT no início do estudo (média ± DP, %)	31,3 ± 11,2	30,8 ± 11,6	21,6 ± 7,4	21,0 ± 8,3
Alteração da TSAT do início do estudo à Semana 12 [§] (média ± DP, %)	8,8 ± 18,3	0,5 ± 15,8	10,2 ± 12,5	-1,0 ± 7,0
Alteração da TSAT do início do estudo à Semana 52 (média ± DP, %)	7,9 ± 18,3	-1,0 ± 14,9	NAP	
Ferritina do início do estudo (média ± DP, ng/ml)	592,8 ± 292,9	609,5 ± 307,7	115,8 ± 83,1	110 ± 80,9
Alteração da ferritina do início do estudo à Semana 12 (média ± DP, ng/ml)	162,7 ± 284,3	44,0 ± 270,4	73,5 ± 76,2	-4,4 ± 47,5
Alteração da ferritina do início do estudo à Semana 52 (média ± DP, ng/ml)	302,1 ± 433,7	22,4 ± 374,0	NAP	
Proporção com ferritina > 500 ng/ml no início do estudo	166 (59,1%)	87 (59,6%)	0	0
Proporção com ferritina > 500 ng/ml na Semana 12	174 (61,9%)	86 (58,9%)	3 (4,2%)	0
Proporção com ferritina > 500 ng/ml na Semana 52	160 (56,9%)	63 (43,2%)	NAP	
Hgb no início do estudo (média ± DP, g/dl)	11,61 ± 1,24	11,71 ± 1,26	10,5 ± 0,81	10,6 ± 1,1
Alteração da Hgb do início do estudo à Semana 12 (média ± DP, g/dl)	0,19 ± 1,41	-0,19 ± 1,53	0,4 ± 0,75	-0,2 ± 0,91
Alteração da Hgb do início do estudo à Semana 52 (média ± DP, g/dl)	-0,20 ± 1,34	-0,55 ± 1,59	NAP	

[§] Parâmetro de avaliação final coprincipal no Estudo 204.

Todos os outros parâmetros foram parâmetros de avaliação final secundários ou exploratórios nos dois estudos.

Hgb: hemoglobina; NAP: não aplicável; DP: desvio-padrão; TSAT: saturação de transferrina

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Fexeric em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hiperfosfatemia relacionada com a doença renal crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Insuficiência hepática

Dos 557 doentes a receberem Fexeric na população de segurança agrupada, observaram-se 67 (12%) doentes com evidência de disfunção hepática no início do estudo. Estes doentes foram tratados de acordo com o regime posológico recomendado sem quaisquer preocupações de segurança. Também não se obtiveram evidências de insuficiência hepática ou alteração significativa das enzimas hepáticas nos estudos clínicos com Fexeric, incluindo os estudos de longa duração.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais devido ao mecanismo de ação principal predominantemente localizado do medicamento no trato GI.

A investigação dos parâmetros de armazenamento de ferro sérico demonstrou uma absorção sistémica baixa de ferro e cerca de 1% de Fexeric.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O programa não clínico baseou-se em 7 estudos toxicológicos de dose repetida em ratos e cães. O órgão alvo da toxicidade principal do citrato férrico é o trato GI, com evidências de erosão da mucosa e inflamação aguda a subaguda do trato GI em cães com doses elevadas. Em cães com ferro, os achados microscópicos e macroscópicos no fígado foram consistentes com sinais de acumulação de ferro.

Os dados sobre a farmacodinâmica principal e secundária, a farmacologia de segurança e a farmacocinética de Fexeric derivaram de estudos toxicológicos de dose repetida e não revelaram preocupações de segurança para os seres humanos.

As informações sobre a genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade da reprodução e desenvolvimento de citrato férrico foram obtidas na literatura científica. Os dados relativos aos estudos de carcinogenicidade demonstraram que o citrato férrico não é carcinogénico em ratinhos e ratos quando administrado por via intramuscular ou subcutânea. O citrato férrico não foi nem mutagénico no estudo do ensaio bacteriano de mutação reversa (teste de Ames) nem clastogénico no teste de aberrações cromossómicas em fibroblastos de hamsters chineses.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Amido pré-gelatinizado
Estearato de cálcio

Revestimento por película:

Hipromelose
Dióxido de titânio
Triacetina
Amarelo sol FCF (E110)
Vermelho allura AC (E129)
Índigo carmim (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 60 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE com fecho de segurança para crianças e com dessecante.

Embalagem: 200 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1039/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de setembro de 2015.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Obrigação de concretizar as medidas de p s-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de seguranç�a p�s-autorização (PASS) sem intervenção: prospetivo, observacional, multicêntrico em doentes com DCD tratados com Fexeric, por forma a conseguir dados de seguranç�a de longo prazo (2 anos) (incluindo eventos de sobrecarga de ferro, eventos infecciosos e gastrointestinais), nomeadamente em doentes da UE idosos e muito idosos, em diálise (hemodiálise, diálise peritoneal) e em doentes não submetidos a diálise, para além de refletir o risco específico em subgrupos com níveis de ferritina sérica > 500 ng/ml e em doentes que se situam num intervalo entre 200 e < 500 ng/ml.	54 meses após a primeira introdução no mercado na UE

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fexeric 210 mg comprimidos revestidos por película
complexo de coordenação de citrato férrico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 1 g de complexo de coordenação de citrato férrico (equivalente a 210 mg de ferro férrico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém amarelo sol FCF (E110), vermelho allura AC (E129), para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
200 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 60 dias
Data de abertura: (Apenas frasco)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C
Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1039/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fexeric 1 g (apenas embalagem)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Fexeric 1 g comprimidos revestidos por película complexo de coordenação de citrato férrico

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fexeric e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Fexeric
3. Como tomar Fexeric
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Fexeric
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fexeric e para que é utilizado

Fexeric contém o complexo de coordenação de citrato férrico como substância ativa. Em adultos com função renal comprometida, é utilizado para baixar os níveis elevados de fósforo no sangue.

O fósforo está incluído em muitos alimentos. Os doentes com rins que não funcionam adequadamente não têm capacidade para eliminar devidamente o fósforo do seu organismo. Esta situação pode levar a níveis elevados de fósforo no sangue. É importante manter o nível de fósforo normal de modo a manter ossos e vasos sanguíneos saudáveis e impedir a ocorrência de pele com comichão, olhos vermelhos, dor óssea ou fraturas ósseas.

Fexeric liga-se ao fósforo dos alimentos no trato digestivo para impedir que o mesmo seja absorvido pelo sangue. O fósforo ligado a Fexeric é, de seguida, excretado do organismo através das vezes.

É possível que tenha sido informado da necessidade de seguir uma dieta especial para impedir o aumento do fósforo no sangue para níveis elevados. Se for este o caso, deve continuar a seguir a dieta especial, mesmo que esteja a tomar Fexeric.

2. O que precisa de saber antes de tomar Fexeric

Não tome Fexeric:

- se tem alergia ao complexo de coordenação de citrato férrico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se apresenta níveis baixos de fósforo no sangue

- se sofre de uma doença grave do estômago ou do intestino, tais como hemorragias estomacais ou intestinais
- se sofre de hemocromatose, uma doença que faz com que o organismo absorva demasiado ferro da dieta
- se sofre de qualquer outro distúrbio associado a ferro em excesso

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Fexeric se:

- o seu organismo tiver ferro em excesso
- inflamação intestinal

Análises de monitorização

Fexeric aumenta os níveis de ferro no organismo. Na medida em que ferro em excesso não é seguro, o seu sangue será testado a intervalos regulares para verificação dos níveis de ferro. Esta análise ao sangue pode fazer parte das suas análises de rotina para a sua doença renal.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. A segurança e a eficácia de Fexeric não foram estudados nesta população.

Outros medicamentos e Fexeric

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem afetar ou ser afetados por Fexeric:

- outros medicamentos contendo ferro
Fexeric contém ferro e é possível que o seu médico tenha de ajustar a dose dos seus outros medicamentos contendo ferro.
- medicamentos contendo alumínio
Fexeric não deve ser tomado ao mesmo tempo que os medicamentos contendo ferro.
- Informe também o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou se vier a tomar os medicamentos abaixo indicados. O seu médico pode desejar alterar a dose desses medicamentos ou informá-lo de que deve tomar esses medicamentos 2 horas antes ou depois de Fexeric. Pode também ser considerada a monitorização dos níveis destes medicamentos no sangue:
 - ciprofloxacina, doxiciclina, cefedínir: medicamentos para o tratamento das infeções bacterianas
 - ácido valpróico: um medicamento para o tratamento da epilepsia e das perturbações mentais
 - sertralina: um medicamento para o tratamento da depressão
 - metotrexato: um medicamento para o tratamento da artrite reumatoide, cancro e a psoríase, uma doença da pele
 - alendronato: um medicamento para o tratamento da diminuição da massa óssea e densidade
 - levodopa: um medicamento para o tratamento da doença de Parkinson
 - levotiroxina: um medicamento para o tratamento da deficiência em hormona da tiroide

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **gravidez**

Caso possa engravidar, deve utilizar métodos anticoncepcionais durante o tratamento. Se ficar grávida durante o tratamento, consulte o seu médico. Desconhece-se Fexeric tem qualquer efeito nos fetos.

- **amamentação**

Informe o seu médico se deseja amamentar o seu bebé. Desconhece-se se Fexeric é excretado pelo leite materno e se pode afetar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Fexeric sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

Fexeric contém amarelo sol FCF (E110) e vermelho allura AC (E129)

Este corante pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Fexeric

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

- dose **inicial** para adultos: 3 a 6 comprimidos por dia, em doses separadas, com ou imediatamente após as principais refeições do dia. A toma dos comprimidos com refeições ajudará o medicamento a funcionar.

Os doentes que não estão submetidos a diálise requerem a dose inicial mais baixa: 3 comprimidos por dia, em doses separadas, com ou imediatamente após as refeições do dia.

O seu médico pode aumentar ou diminuir a dose inicial, dependendo do nível de fósforo no sangue. O seu médico monitorizará regularmente os níveis de fósforo. Esta análise ao sangue pode fazer parte das suas análises de rotina para a sua doença renal.

- dose **máxima**: 12 comprimidos por dia, em doses separadas, com ou imediatamente após as refeições do dia.

Modo de administração

Tome os comprimidos inteiros, com um copo de água, com ou imediatamente após as refeições.

Se tomar mais Fexeric do que deveria

Caso tome Fexeric em excesso, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se uma criança tomar Fexeric acidentalmente, contacte de imediato um médico ou um centro de controlo antivenenos.

Caso se tenha esquecido de tomar Fexeric

Tome a dose seguinte à hora habitual com uma refeição. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Fexeric

O tratamento de níveis elevados de fósforo no sangue é habitualmente necessário por um longo período de tempo. É importante que continue a tomar Fexeric enquanto o seu médico o prescrever.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte de imediato o seu médico se sofrer de:

- dor abdominal ou obstipação graves (poucos frequentes)
- vómito de sangue (pouco frequente)
- sangue nas fezes (pouco frequente)

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados com Fexeric em doentes submetidos a diálise:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- fezes descoloridas
- diarreia,

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- obstipação
- dor/desconforto abdominal
- distensão ou inchaço abdominal
- náuseas, vômitos,

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- alterações nos resultados da análise de ferro no sangue
- diminuição ou aumento do apetite
- indigestão, flatulência
- inflamação do revestimento do estômago, úlcera no revestimento da mucosa do estômago ou da primeira parte do intestino
- refluxo dos sucos estomacais no esôfago
- fezes anormais, irregularidades na evacuação intestinal
- níveis baixos de fósforo sérico
- boca seca
- alterações do paladar
- dor de cabeça
- tonturas
- níveis baixos de potássio sérico
- incontinência
- erupção cutânea, comichão
- palpitações
- falta de ar, farfalheira, sons respiratórios anormais
- dor
- sede
- bronquite
- lesão muscular
- aumento de peso
- líquido nos pulmões
- tensão arterial muito elevada

Os efeitos secundários mais frequentes (que afetam mais de 1 em cada 10 pessoas) em doentes não submetidos a diálise dizem também respeito ao estômago ou ao intestino:

- fezes descoloridas
- diarreia,
- obstipação

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fexeric

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.
Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 60 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fexeric

A substância ativa é o complexo de coordenação de citrato férrico.
Cada comprimido revestido por película contém 1 g de complexo de coordenação de citrato férrico (equivalente a 210 mg de ferro férrico).
Os outros componentes são amido pré-gelatinizado, estearato de cálcio, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, amarelo sol FCF (E110), vermelho allura AC (E129) e índigo carmim.

Qual o aspeto de Fexeric e conteúdo da embalagem

Fexeric comprimidos revestidos por película são comprimidos cor de pêssego, com forma oval e impressos com a designação «KX52» num lado. Os comprimidos têm 19 mm de comprimento, 7,2 mm de espessura e 10 mm de largura.

Os comprimidos estão acondicionados em frascos de plástico com tampas com fecho de segurança para crianças. São fornecidos numa única apresentação de 200 comprimidos por frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.