

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fexeric 1 g compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 g di complesso di coordinazione del citrato ferrico (equivalente a 210 mg di ferro ferrico).

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene giallo tramonto FCF (E110) (0,99 mg) e rosso allura AC (E129) (0,70 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film color pesca, di forma ovale, con inciso "KX52". Le compresse sono lunghe 19 mm, spesse 7,2 mm e larghe 10 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Fexeric è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata di Fexeric è compresa tra 3 e 6 g (da 3 a 6 compresse) al giorno in base ai livelli di fosforo sierico.

Ai pazienti con CKD non sottoposti a dialisi deve essere somministrata la dose iniziale più bassa, 3 g (3 compresse) al giorno.

Fexeric deve essere assunto in dosi suddivise durante o immediatamente dopo i pasti nel corso della giornata.

I pazienti precedentemente sottoposti a trattamenti con altri agenti leganti del fosfato che sono passati a Fexeric devono iniziare ad assumere da 3 a 6 g (da 3 a 6 compresse) al giorno.

I pazienti che ricevono questo medicinale devono seguire la dieta a basso contenuto di fosfato loro prescritta.

### Titolazione della dose

Le concentrazioni di fosforo sierico devono essere monitorate 2-4 settimane dopo l'inizio della terapia con Fexeric o dopo il cambiamento della dose di Fexeric, e ogni 2-3 mesi circa quando si è raggiunto un dosaggio stabile. La dose può essere aumentata o diminuita di 1-2 g (1-2 compresse) al giorno a intervalli di 2-4 settimane fino a un massimo di 12 g (12 compresse) al giorno allo scopo di mantenere i livelli sierici di fosforo entro i limiti raccomandati.

Vi sono pochi dati disponibili per dosi superiori ai 9 g (9 compresse) al giorno in pazienti con CKD non sottoposti a dialisi; pertanto in questa popolazione dosi superiori ai 9 g/giorno devono essere somministrate con cautela.

La terapia con Fexeric deve essere temporaneamente interrotta se il fosforo sierico è < 3 mg/dL e deve essere ripresa a una dose inferiore quando il fosforo sierico è di nuovo entro i limiti dell'intervallo di riferimento.

Il trattamento con Fexeric può comportare un aumento delle riserve di ferro, in particolare nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con ferro per via endovenosa. La terapia con Fexeric deve essere temporaneamente interrotta nel caso in cui la ferritina sierica superi 800 ng/mL (vedere paragrafo 4.4).

I dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati sia per i pazienti non sottoposti a dialisi che per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale (peritoneal dialysis, PD) (vedere paragrafo 5.1).

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Fexeric nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Popolazione anziana

Fexeric è stato somministrato a più di 400 pazienti di età ≥ 65 anni negli studi in cui la dose è stata titolata fino al raggiungimento dei livelli di riferimento di fosforo sierico. I pazienti anziani sono stati trattati secondo il regime posologico raccomandato e non è stato evidenziato alcun problema di sicurezza. L'esperienza da studi clinici condotti su pazienti di età superiore ai 75 anni è limitata.

### Compromissione epatica

L'esperienza da studi clinici condotti su pazienti con compromissione epatica è limitata. Non si ritiene necessaria una riduzione del dosaggio, ma i pazienti con compromissione epatica devono iniziare il trattamento con la dose iniziale più bassa, 3 g (3 compresse) al giorno (vedere paragrafo 5.1).

### Modo di somministrazione

Per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere.

I pazienti devono assumere Fexeric durante o immediatamente dopo i pasti. La dose giornaliera totale deve essere suddivisa tra i pasti nel corso della giornata.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipofosfatemia
- Patologie gastrointestinali gravi in corso (ad esempio emorragia gastrointestinale)
- Emocromatosi o analisi di laboratorio che evidenziano una possibile emocromatosi
- Altre sindromi da sovraccarico di ferro (primario o secondario)

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Monitoraggio dei parametri del ferro

Durante l'utilizzo di Fexeric è stato osservato un aumento della saturazione della transferrina (TSAT) e della ferritina. Questo medicinale deve essere utilizzato solo in pazienti non affetti da sindromi da sovraccarico di ferro e deve essere somministrato con cautela nel caso in cui i valori di ferritina sierica superino 500 ng/mL. La terapia con Fexeric deve essere temporaneamente interrotta nel caso in cui la ferritina sierica superi 800 ng/mL. Sono stati osservati livelli di ferritina sierica significativamente elevati in particolare quando è stata effettuata una somministrazione concomitante di ferro per via endovenosa.

Tutti i pazienti che ricevono questo medicinale devono essere sottoposti a monitoraggio almeno trimestrale dei parametri relativi alle riserve di ferro sierico (ferritina sierica e TSAT). I livelli di ferritina sierica e di TSAT aumentano dopo la somministrazione di ferro per via endovenosa, pertanto i campioni ematici per la misurazione dei parametri delle riserve di ferro devono essere raccolti nel momento in cui riflettono il livello di ferro del paziente dopo la somministrazione di ferro per via endovenosa tendendo in considerazione il prodotto utilizzato, la quantità di ferro somministrata e la frequenza di somministrazione, ma almeno 7 giorni dopo la somministrazione di ferro per via endovenosa.

I pazienti trattati con Fexeric non devono ricevere un trattamento concomitante con altri preparati di ferro per via orale.

Con questo medicinale sono state osservate riduzioni dell'utilizzo degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (erythropoiesis-stimulating agent, ESA) e del ferro per via endovenosa. Pertanto, per i pazienti può essere necessario ridurre o interrompere la somministrazione del ferro per via endovenosa e/o degli ESA.

##### Malattia infiammatoria intestinale

I pazienti con malattia infiammatoria intestinale, attiva e sintomatica sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche. Fexeric deve essere utilizzato in questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

##### Generale

Ogni compressa rivestita con film da 1 g contiene giallo tramonto FCF (E110) (0,99 mg) e rosso allura AC (E129) (0,70 mg) che possono causare reazioni allergiche.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Effetti di altri medicinali su Fexeric

I risultati delle analisi dei sottogruppi dello studio clinico pilota in pazienti sottoposti a dialisi evidenziano che l'uso concomitante di medicinali spesso prescritti ai pazienti con CKD (fluorochinoloni, tetracicline, inibitori della pompa protonica, ormoni tiroidei, sertralina, vitamina D, warfarina, acido acetilsalicilico) non compromette l'efficacia di Fexeric in termini di capacità di ridurre il fosforo sierico.

##### Effetti di Fexeric su altri medicinali

Dato che il citrato è noto per aumentare l'assorbimento dell'alluminio, durante il trattamento con Fexeric devono essere evitati i composti a base di alluminio.

Il trattamento con Fexeric può comportare un aumento delle riserve di ferro, in particolare nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con ferro per via endovenosa. Nel caso di pazienti con livelli elevati

di ferritina ai quali viene somministrato ferro per via endovenosa può essere necessario ridurre la dose o interrompere la terapia con ferro per via endovenosa.

Con Fexeric sono state osservate riduzioni dell'utilizzo degli ESA. Pertanto, per i pazienti può essere necessario ridurre la dose di ESA.

Negli studi di interazione farmaco-farmaco condotti in soggetti sani di sesso maschile e femminile, Fexeric ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina somministrata contemporaneamente (misurata in base all'area sotto la curva [AUC]) di circa il 45%. Tuttavia, non è stata evidenziata alcuna interazione quando Fexeric e ciprofloxacina sono stati assunti a distanza di 2 ore. Di conseguenza, ciprofloxacina non deve essere somministrata contemporaneamente a Fexeric, ma almeno 2 ore prima o dopo. Fexeric non ha alterato la biodisponibilità dei seguenti medicinali quando somministrato in concomitanza: clopidogrel, digossina, diltiazem, glimepiride, losartan.

Negli studi in vitro, alcuni medicinali antibiotici (doxiciclina, cefdinir), anticonvulsivi (sodio valproato), antidepressivi (sertralina HCl), bifosfonati (sodio alendronato), antiparkinson (levodopa) e immunosoppressori (metotrexato) hanno mostrato un potenziale di interazione con Fexeric: questi o altri medicinali che potenzialmente possono interagire con Fexeric devono essere assunti almeno 2 ore prima o dopo Fexeric.

Dato che i preparati di ferro sono noti per ridurre l'assorbimento di levotiroxina (tiroxina), i medici devono considerare il monitoraggio degli opportuni marcatori o segni clinici dell'efficacia nel caso in cui questi medicinali siano somministrati in concomitanza con Fexeric.

Sebbene il potenziale di interazione con i medicinali sembri essere limitato, durante il trattamento concomitante con medicinali che hanno una finestra terapeutica ristretta, l'effetto clinico/gli eventi avversi devono essere monitorati all'inizio della terapia o all'aggiustamento della dose di Fexeric o del medicinale concomitante.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza e donne in età fertile

I dati relativi all'uso di complesso di coordinazione del citrato ferrico in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Fexeric non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

##### Allattamento

Non è noto se il complesso di coordinazione del citrato ferrico/metaboliti siano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Fexeric tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

##### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla potenziale influenza di Fexeric sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Fexeric non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante gli studi clinici nei pazienti con malattia renale cronica dialisi-dipendenti (CKD stadio 5D) erano feci di colore alterato e diarrea rispettivamente nel 18% e nel 13% dei pazienti. Queste reazioni avverse sono tipiche dei medicinali contenenti ferro e si attenuano nel tempo con la continuazione del trattamento. Tutte le reazioni avverse gravi erano di natura gastrointestinale (dolore addominale, costipazione, diarrea, gastrite, gastrite erosiva ed ematemesi). Queste reazioni avverse gravi si sono verificate con frequenza non comune (meno di 1 caso su 100 pazienti per ciascuna di esse) e ogni reazione è stata segnalata nello 0,2% (1/557) dei pazienti con CKD stadio 5D che hanno ricevuto Fexeric.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante gli studi clinici nei pazienti con malattia renale cronica non in dialisi (CKD ND) erano feci di colore alterato, costipazione e diarrea rispettivamente nel 27%, nel 13% e nell'11% dei pazienti. Si ritiene che nessuno degli eventi gravi segnalati nello studio principale 204 possa essere legato a Fexeric. Negli altri studi in pazienti non in dialisi, un totale di 3 reazioni avverse gravi segnalate in 2 pazienti erano di natura gastrointestinale (ulcera gastrointestinale, polipi gastrici e polipi del colon).

Durante l'utilizzo di Fexeric è stato osservato un aumento della ferritina e della TSAT oltre i livelli di sicurezza.

### Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di Fexeric per il trattamento dell'iperfosfatemia è stata studiata nell'ambito di 18 sperimentazioni cliniche, in un totale di 1.388 pazienti con CKD stadio 5D, con una durata del trattamento fino a 2 anni e in 145 pazienti con CKD ND con una durata del trattamento di 12 settimane-1 anno.

Nei pazienti con CKD stadio 5D, la valutazione primaria di sicurezza è basata sull'analisi integrata dei dati raccolti da 4 studi condotti su 557 pazienti con CKD stadio 5D trattati con Fexeric per un periodo fino a 1 anno. Nei pazienti con CKD ND, la valutazione primaria di sicurezza è basata sui dati raccolti dallo studio principale (studio 204), nell'ambito del quale 75 pazienti sono stati trattati con Fexeric per 12 settimane. Le reazioni avverse segnalate nei pazienti con CKD stadio 5D e con CKD ND sono riportate rispettivamente nelle tabelle 1 e 2. La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 1: Reazioni avverse osservate durante gli studi clinici nell'ambito dei quali Fexeric è stato somministrato in pazienti con CKD stadio 5D sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale.**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Non comune:	Bronchite
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune:	Appetito ridotto, iperkaliemia, ipofosfatemia, appetito aumentato
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Non comune:	Capogiro, cefalea
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune:	Palpitazioni, dispnea
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune:	Ipertensione maligna

<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune:	Edema polmonare, sibilo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune:	Diarrea, feci di colore alterato
Comune:	Dolore/fastidio/distensione addominale, costipazione, nausea, vomito
Non comune:	Alterazioni fecali, movimenti intestinali irregolari, bocca secca, disgeusia, dispepsia, flatulenza, evacuazioni frequenti, gastrite, gastrite erosiva, malattia da reflusso gastroesofageo, ematemesi, ulcera peptica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Prurito, eruzione cutanea
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune:	Incontinenza
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune:	Dolore, sete
<b>Esami diagnostici</b>	
Non comune:	Rumori respiratori anormali, ferritina sierica aumentata, saturazione della transferrina aumentata, peso aumentato
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	
Non comune:	Traumatismo del muscolo

**Tabella 2: Reazioni avverse osservate durante gli studi clinici nell'ambito dei quali Fexeric è stato somministrato in pazienti con CKD ND.**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune:	Ipofosfatemia
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune:	Diarrea, costipazione, feci di colore alterato
Comune:	Dolore/fastidio addominale, nausea, vomito, emorroidi, ematochezia, feci mucose, dispepsia, flatulenza, bocca secca

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio di Fexeric negli esseri umani. Nei pazienti con CKD, la dose massima studiata è stata di 12 g (12 compresse) di Fexeric al giorno.

Il sovradosaggio di ferro è pericoloso, in particolare per i bambini, e richiede un intervento immediato. I sintomi di sovradosaggio acuto di ferro comprendono vomito, diarrea, dolore addominale, irritabilità e sonnolenza. Se si sa o si sospetta che qualcuno abbia accidentalmente o intenzionalmente ingerito una dose eccessiva di Fexeric, è necessario richiedere un intervento medico immediato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento dell'ipercaliemia e dell'iperfosfatemia, codice ATC: V03AE08

#### Meccanismo d'azione

Questo medicinale contiene complesso di coordinazione del citrato ferrico come principio attivo. La componente ferro reagisce con il fosfato contenuto negli alimenti nel tratto gastrointestinale (GI) e fa precipitare il fosfato sotto forma di fosfato ferrico. Questo composto è insolubile ed è escreto nelle feci, e ciò riduce la quantità di fosfato che viene assorbita dal tratto GI. Legandosi al fosfato nel tratto GI e riducendone l'assorbimento, Fexeric riduce i livelli di fosforo sierico. Dopo essere stato assorbito, il citrato viene trasformato in bicarbonato dai tessuti.

#### Efficacia clinica

La capacità di Fexeric di controllare il fosforo sierico nei pazienti con CKD è stata studiata principalmente in uno studio clinico di fase III a lungo termine (studio 304) in pazienti con CKD stadio 5D, e in uno studio clinico di fase II, di 12 settimane, controllato con placebo (studio 204) in pazienti con CKD ND e anemia. Entrambi gli studi sono stati condotti su pazienti nordamericani e/o asiatici. Come endpoint secondario nei pazienti sottoposti a dialisi, e come endpoint co-primario nei pazienti non sottoposti a dialisi, è stata inoltre valutata la capacità di Fexeric di aumentare le riserve di ferro.

#### Effetti sull'omeostasi del fosforo

Nello studio principale 304 in pazienti sottoposti a dialisi, dopo un periodo di washout di 2-settimane, 441 pazienti con CKD stadio 5D e iperfosfatemia sono stati randomizzati a ricevere Fexeric (n = 292) o il controllo attivo (sevelamer carbonato e/o calcio acetato; n = 149) in aperto per 52 settimane. La dose iniziale di Fexeric era di 6 compresse al giorno (6 g/giorno), in dosi suddivise durante i pasti. La dose iniziale di controllo attivo equivaleva alla dose del paziente prima del periodo di washout.

La dose di legante del fosfato è stata titolata per mantenere i livelli di fosforo sierico tra 3,5 e 5,5 mg/dL, fino a un massimo di 12 g/giorno. La non-inferiorità verso sevelamer carbonato è stata determinata alla settimana 12. Al termine del periodo di 52 settimane di controllo attivo, i pazienti erano idonei a iniziare un periodo di 4 settimane di controllo con placebo durante il quale sono stati nuovamente randomizzati a ricevere Fexeric (n = 96) o placebo (n = 96).

Dopo 12 settimane di trattamento, la variazione media ( $\pm$  DS) rispetto al basale del fosforo sierico era di  $-2,02 \pm 2,0$  mg/dL per Fexeric e di  $-2,21 \pm 2,18$  mg/dL per sevelamer carbonato, dimostrando la non-inferiorità di Fexeric verso sevelamer. Durante l'intero periodo di 52 settimane di controllo attivo, la riduzione del fosforo sierico (circa 2,0 mg/dL dopo un periodo di washout di 2 settimane) e la percentuale di pazienti che ha raggiunto e mantenuto livelli di fosforo sierico  $\leq 5,5$  mg/dL (circa il 62%) erano comparabili tra i gruppi trattati con Fexeric e con controllo attivo (tabella 3). Durante il successivo periodo di 4 settimane di controllo con placebo, i livelli di fosforo sierico sono rimasti stabili nei pazienti che avevano ricevuto Fexeric (riduzione media di 0,24 mg/dL), mentre i pazienti che avevano ricevuto placebo hanno presentato una riduzione media di 1,79 mg/dL ( $p < 0,0001$  per la differenza di trattamento).

Nello studio principale 204 in pazienti non sottoposti a dialisi, un totale di 148 pazienti con CKD ND, iperfosfatemia e anemia sideropenica sono stati trattati con Fexeric; la popolazione intent-to-treat includeva 141 pazienti (Fexeric: 72 pazienti; placebo: 69 pazienti). La dose iniziale di Fexeric era di 3 compresse al giorno (3 g/giorno) in dosi suddivise durante i pasti ed è stata aggiustata secondo necessità fino a un massimo di 12 g/giorno per mantenere i livelli di fosforo sierico tra 3,0 e 3,5 mg/dL.

Durante il periodo di trattamento di 12 settimane, i pazienti trattati con Fexeric hanno presentato una riduzione significativa del fosforo sierico rispetto al gruppo placebo ( $p < 0,001$  per la differenza di trattamento) (tabella 3). L'escrezione urinaria del fosforo e il fattore di crescita dei fibroblasti (Fibroblast Growth Factor 23, FGF23) erano inoltre significativamente ridotti rispetto al basale nei pazienti con CKD ND trattati con Fexeric rispetto ai pazienti trattati con placebo.

**Tabella 3: Riassunto dei parametri di efficacia rispetto all'omeostasi del fosforo alla settimana 12 e alla settimana 52 nello studio 304 (CKD stadio 5D) e alla settimana 12 nello studio 204 (CKD ND)**

Parametro	Studio 304 (CKD stadio 5D)		Studio 204 (CKD ND)	
	Fexeric N=281	Controllo attivo N=146	Fexeric N=72	Placebo N=69
Fosforo sierico al basale (media $\pm$ DS, mg/dL)	7,41 $\pm$ 1,6	7,56 $\pm$ 1,7	4,5 $\pm$ 0,61	4,7 $\pm$ 0,60
Variatione rispetto al basale del fosforo sierico alla settimana 12 <sup>§</sup> (media $\pm$ DS, mg/dL)	-2,02 $\pm$ 2,0	-2,22 $\pm$ 2,1 (-2,21 $\pm$ 2,2 solo per sevelamer)	-0,7 $\pm$ 0,61	-0,3 $\pm$ 0,74
Variatione rispetto al basale del fosforo sierico alla settimana 52 (media $\pm$ DS, mg/dL)	-2,03 $\pm$ 2,0	-2,18 $\pm$ 2,3	Non applicabile	
Proporzione dei pazienti responsivi al fosforo sierico alla settimana 12 (%)	60,9*	63,7*	69,4**	27,5**
Proporzione dei pazienti responsivi al fosforo sierico alla settimana 52 (%)	62,3*	63,0*	Non applicabile	

<sup>§</sup> Endpoint primario dello studio 304; endpoint co-primario dello studio 204.

\*Proporzione di pazienti che ha raggiunto un livello di fosforo sierico  $\leq 5,5$  mg/dL tra i pazienti con CKD stadio 5D;

\*\*Proporzione di pazienti che ha raggiunto un livello di fosforo sierico  $\leq 4,0$  mg/dL tra i pazienti con CKD ND

DS: deviazione standard

#### Effetti sull'omeostasi del ferro

Nello studio principale 304 in pazienti sottoposti a dialisi, i pazienti con CKD stadio 5D trattati con Fexeric, rispetto ai pazienti trattati con il controllo attivo, presentavano un aumento significativamente più elevato dei livelli di ferritina e di TSAT dopo 52 settimane di trattamento (tabella 4) e una riduzione significativa dell'utilizzo cumulativo di ferro per via endovenosa (96 rispetto a 149 mg al mese) e di ESA (7.713 rispetto a 9.183 UI/settimana) nell'arco dello stesso periodo. Durante il periodo di trattamento di 52-settimane, l'emoglobina è rimasta relativamente stabile nel gruppo Fexeric rispetto al gruppo trattato con controllo attivo (tabella 4).

Nello studio principale 204, i pazienti con CKD ND non sottoposti a dialisi trattati con Fexeric hanno manifestato un significativo aumento dei livelli sierici di TSAT, ferritina ed emoglobina rispetto al gruppo placebo dopo 12 settimane di trattamento ( $p < 0,001$  per la differenza di trattamento per ciascun parametro) (tabella 4).

**Tabella 4: Riassunto dei risultati relativi all'omeostasi del ferro alla settimana 12 e alla settimana 52 nello studio 304 (CKD stadio 5D) e alla settimana 12 nello studio 204 (CKD ND)**

Parametro	Studio 304 (CKD stadio 5D)		Studio 204 (CKD ND)	
	Fexeric N=281	Controllo attivo N=146	Fexeric N=72	Placebo N=69
TSAT al basale (media ± DS, %)	31,3 ± 11,2	30,8 ± 11,6	21,6 ± 7,4	21,0 ± 8,3
Variazione rispetto al basale della TSAT alla settimana 12 <sup>§</sup> (media ± DS, %)	8,8 ± 18,3	0,5 ± 15,8	10,2 ± 12,5	-1,0 ± 7,0
Variazione rispetto al basale della TSAT alla settimana 52 (media ± DS, %)	7,9 ± 18,3	-1,0 ± 14,9	Non applicabile	
Ferritina al basale (media ± DS, ng/mL)	592,8 ± 292,9	609,5 ± 307,7	115,8 ± 83,1	110 ± 80,9
Variazione della ferritina rispetto al basale alla settimana 12 (media ± DS, ng/mL)	162,7 ± 284,3	44,0 ± 270,4	73,5 ± 76,2	-4,4 ± 47,5
Variazione della ferritina rispetto al basale alla settimana 52 (media ± DS, ng/mL)	302,1 ± 433,7	22,4 ± 374,0	Non applicabile	
Proporzione di pazienti con ferritina > 500 ng/mL al basale	166 (59,1%)	87 (59,6%)	0	0
Proporzione di pazienti con ferritina > 500 ng/mL alla settimana 12	174 (61,9%)	86 (58,9%)	3 (4,2%)	0
Proporzione di pazienti con ferritina > 500 ng/mL alla settimana 52	160 (56,9%)	63 (43,2%)	Non applicabile	
Hgb al basale (media ± DS, g/dL)	11,61 ± 1,24	11,71 ± 1,26	10,5 ± 0,81	10,6 ± 1,1
Variazione rispetto al basale di Hgb alla settimana 12 (media ± DS, g/dL)	0,19 ± 1,41	-0,19 ± 1,53	0,4 ± 0,75	-0,2 ± 0,91
Variazione rispetto al basale di Hgb alla settimana 52 (media ± DS, g/dL)	-0,20 ± 1,34	-0,55 ± 1,59	Non applicabile	

<sup>§</sup> Endpoint co-primario dello studio 204.

Tutti gli altri parametri erano endpoint secondari o esplorativi dei due studi.

DS: deviazione standard; Hgb: emoglobina; TSAT: saturazione della transferrina

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Fexeric in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'iperfosfatemia nella malattia renale cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## Compromissione epatica

Dei 557 pazienti che hanno ricevuto Fexeric nella popolazione raggruppata per l'analisi di sicurezza, 67 (12%) presentavano evidenze di disfunzione epatica al basale. Questi pazienti sono stati trattati secondo il regime posologico raccomandato e non è stato evidenziato alcun problema di sicurezza. Non vi sono state evidenze di compromissione epatica o di alterazione significativa degli enzimi epatici nel corso degli studi clinici con Fexeric, compresi gli studi a lungo termine.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Gli studi farmacocinetici formali non sono stati condotti a causa del meccanismo d'azione primario del medicinale prevalentemente localizzato nel tratto GI.

L'esame dei parametri relativi alle riserve di ferro sierico ha evidenziato un basso assorbimento sistemico del ferro di circa l'1% con Fexeric.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il programma preclinico comprendeva 7 studi di tossicità a dosi ripetute su ratti e cani. L'organo bersaglio per la tossicità primaria del citrato ferrico è il tratto GI, con evidenza di erosione della mucosa e infiammazione da acuta a subacuta del tratto GI nei cani a dosi elevate. Nei cani trattati con citrato ferrico, le rilevazioni microscopiche e macroscopiche nel fegato erano compatibili con segni di accumulo di ferro.

I dati relativi a farmacodinamica primaria e secondaria, farmacologia di sicurezza e farmacocinetica di Fexeric sono stati ottenuti dagli studi di tossicità a dosi ripetute e non hanno rivelato problemi di sicurezza per l'uomo.

Le informazioni relative a genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo del citrato ferrico sono state ricavate dalla letteratura scientifica. I dati degli studi di cancerogenicità hanno dimostrato che il citrato ferrico non è cancerogeno nei topi e nei ratti quando somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Il citrato ferrico non è risultato mutageno nel test di retromutazione su batteri (test di Ames) né clastogenico nel test di aberrazione cromosomica nei fibroblasti di criceto cinese.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Amido pregelatinizzato  
Calcio stearato

#### Rivestimento con film

Ipromellosa  
Titanio biossido  
Triacetina  
Giallo tramonto FCF (E110)  
Rosso allura AC (E129)  
Indigotina

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura del contenitore: 60 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Mantenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino con essiccante.

Numero di unità posologiche: 200 compresse rivestite con film.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Keryx Biopharma UK Ltd.

Riverbank House

2 Swan Lane

London

EC4R 3TT

Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1039/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 Settembre 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): studio osservazionale, prospettico, multicentrico, in pazienti affetti da CKD trattati con Fexeric per ottenere dati sulla sicurezza a lungo termine (2 anni) (compresi eventi legati al sovraccarico di ferro, eventi infettivi e gastrointestinali) in particolare nei pazienti dell'UE, nei pazienti anziani e molto anziani, nei pazienti dializzati (emodialisi e dialisi peritoneale) e nei pazienti non dializzati, nonché per riflettere il rischio specifico nei sottogruppi per livelli di ferritina sierica superiori a 500 ng/mL e nei pazienti nell'intervallo compreso tra 200 e 500 ng/mL.	54 mesi dopo il primo lancio nell'UE

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco