

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fexeric 1 g comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 g de hierro en forma de complejo de coordinación de citrato férrico (equivalente a 210 mg de hierro férrico).

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido con cubierta pelicular contiene FCF amarillo anaranjado (E110) (0,99 mg) y AC rojo Allura (E129) (0,70 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de color melocotón, forma ovalada, recubierto con película, con la grabación "KX52". Los comprimidos tienen 19 mm de largo, 7,2 mm de espesor y 10 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fexeric está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Dosis de inicio

La dosis inicial recomendada de Fexeric es de 3 a 6 g (3 a 6 comprimidos) al día de acuerdo con los niveles séricos de fósforo.

Los pacientes con ERC no sometidos a diálisis requieren una dosis inicial menor, 3 g (3 comprimidos) al día.

Fexeric se debe tomar en dosis repartidas con o inmediatamente después de las comidas a lo largo del día.

Los pacientes tratados previamente con otros fijadores de fosfato que cambien a Fexeric deben empezar tomando 3 a 6 g (3 a 6 comprimidos) al día.

Los pacientes que reciban esta medicación se adherirán a las dietas pobres en fosfatos prescritas.

Ajuste de la dosis

Las concentraciones séricas de fosfato se vigilarán en un plazo de entre 2 y 4 semanas del comienzo o cambio de la dosis de Fexeric y aproximadamente cada 2-3 meses cuando estén estables. La dosis puede

aumentarse o reducirse de 1 a 2 g (1 a 2 comprimidos) al día a intervalos de 2- a 4-semanas según sea necesario para mantener los niveles séricos de fósforo a los niveles recomendados, hasta un máximo de 12 g (12 comprimidos) al día.

Existen datos limitados para dosis mayores de 9 g (9 comprimidos) al día en pacientes con ECR sometidos a diálisis. Por consiguiente, en esta población, las dosis mayores de 9 g/día se usarán con precaución.

El tratamiento con Fexeric se debe interrumpir temporalmente si el fósforo sérico es < 3 mg/dl y reanudarse el tratamiento a una dosis menor una vez que el fósforo sérico haya vuelto al intervalo deseado.

El tratamiento con Fexeric puede provocar aumentos de la acumulación de hierro en pacientes que reciban tratamiento intravenoso concomitante con feroterapia. Fexeric se debe interrumpir temporalmente si la ferritina sérica supera los 800 ng/ml (ver sección 4.4).

Los datos de seguridad a largo plazo son limitados en los pacientes no sometidos a diálisis y con diálisis peritoneal (DP) (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fexeric en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

Fexeric se ha administrado a más de 400 pacientes con ≥ 65 años de edad en estudios en los que se ajustó la dosis para lograr los niveles séricos de fósforo deseados. Los pacientes de edad avanzada se trataron según la pauta posológica recomendada sin problemas de seguridad. La experiencia de estudios clínicos en pacientes mayores de 75 años es limitada.

Insuficiencia hepática

La experiencia de estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática es limitada. No se considera necesario reducir la dosis, pero los pacientes con insuficiencia hepática deben iniciar el tratamiento con una dosis inicial menor, 3 g (3 comprimidos) al día (ver sección 5.1).

Forma de administración

Para vía oral. Los comprimidos se deben tomar enteros.

Los pacientes deben tomar Fexeric con las comidas o inmediatamente después de ellas. La dosis diaria total se repartirá a lo largo de varias tomas coincidiendo con las comidas del día.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipofosfatemia
- Trastornos gastrointestinales activos graves (p.ej., hemorragias gastrointestinales)
- Hemocromatosis o pruebas analíticas que indiquen posible hemocromatosis
- Otros síndromes de sobrecarga de hierro (primaria o secundaria)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vigilancia de los parámetros del hierro

Con el uso de Fexeric, se observan aumentos de la ferritina y de la saturación de ferritina (SATT). Este medicamento solo se debe usar en ausencia de síndromes de sobrecarga de hierro y con precaución si la ferritina sérica aumenta por encima de 500 ng/ml. Fexeric se debe suspender temporalmente si la ferritina

sérica supera los 800 ng/ml. Se observaron niveles significativamente elevados en particular al utilizar hierro intravenoso de manera concomitante.

Todos los pacientes que reciban este medicamento requieren una vigilancia como mínimo trimestral de los parámetros de acumulación de hierro en suero (ferritina sérica y SATT). Los niveles de ferritina sérica y SATT aumentan tras la administración de hierro por vía intravenosa; por tanto, las muestras de sangre para determinar los parámetros de acumulación de hierro deben obtenerse en un momento adecuado para reflejar el estado del hierro del paciente tras la administración intravenosa de hierro considerando el producto usado, la cantidad de hierro administrada y la frecuencia de administración. El momento adecuado para reflejar el estado del hierro se establece en un mínimo de 7 días después de la administración de hierro por vía intravenosa.

Los pacientes tratados con Fexeric no deben recibir tratamiento concomitante con otros preparados orales de hierro.

Se han observado reducciones del uso de hierro intravenoso y agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) con este medicamento. Por tanto, los pacientes podrán necesitar una reducción o una interrupción del hierro intravenoso y los AEE.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se excluyó a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de los ensayos clínicos. Fexeric solo se usará en estos pacientes tras una minuciosa evaluación de beneficio/riesgo.

Aspectos generales

Cada comprimido de 1 g recubierto con película contiene amarillo anaranjado FCF (E110) (0,99 mg) y rojo Allura AC (E129) (0,70 mg) que pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en Fexeric

Los resultados de los análisis de subgrupos en el estudio clínico pivotal en pacientes sometidos a diálisis muestran que el uso concomitante de las medicaciones prescritas con frecuencia de manera concomitante en pacientes con ERC (fluoroquinolonas, tetraciclinas, inhibidores de la bomba de protones, hormonas tiroideas, sertralina, vitamina D, warfarina, ácido acetilsalicílico) no afectan a la eficacia de Fexeric con respecto a su capacidad para reducir los niveles séricos de fósforo.

Efectos de Fexeric sobre otros medicamentos

Puesto que se sabe que el citrato aumenta la absorción de aluminio, se debe evitarla administración de compuestos que contienen aluminio mientras los pacientes reciban Fexeric.

El tratamiento con Fexeric puede provocar aumentos de la acumulación de hierro en pacientes que reciban tratamiento intravenoso concomitante con ferrotterapia. Los pacientes con niveles séricos aumentados de ferritina que reciban hierro intravenoso pueden requerir una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento intravenoso con hierro.

Se han observado reducciones del uso de AEE con Fexeric. Por tanto, los pacientes pueden necesitar una reducción de la dosis de AEE.

En estudios de interacciones farmacológicas en pacientes sanos, Fexeric redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacino administrado de manera concomitante (medida por el área bajo la curva [AUC]) en aproximadamente el 45 %. Sin embargo, no hubo ninguna interacción cuando Fexeric y ciprofloxacino se tomaron espaciados en intervalos de 2 horas. En consecuencia, ciprofloxacino no debe tomarse a la vez, sino al menos 2 horas antes o después de Fexeric. Fexeric no alteró la biodisponibilidad de los siguientes

medicamentos cuando se administraron de manera concomitante: clopidogrel, digoxina, diltiazem, glimepirida, losartán.

De los estudios *in vitro*, ciertos antibióticos (doxiciclina, cefdinir), anticonvulsivantes (valproato sódico), antidepresivos (sertralina HCl), bisfosfonato (alendronato sódico), anti-parkinsonianos (levodopa) e inmunodepresores (metotrexato) mostraron la posibilidad de interactuar con Fexeric: cualquiera de estas u otros medicamentos que pueden interactuar con Fexeric se deben tomar al menos 2 horas antes o después de Fexeric.

Puesto que se sabe que los preparados que contienen hierro reducen la absorción de la levotiroxina (tiroxina), los médicos debenvigilar los marcadores adecuados o signos clínicos de eficacia si estos medicamentos se administran de manera concomitante con Fexeric.

Aunque la posibilidad de interacciones con medicamentos parece baja, para el tratamiento concomitante con productos con un margen terapéutico estrecho, se deben vigilar los efectos clínicos/acontecimientos adversos al inicio o al ajustar la dosis de Fexeric o el producto concomitante.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso del complejo de coordinación de citrato férrico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Fexeric durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si el complejo de coordinación de citrato férrico/sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Fexeric, tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la posible influencia de Fexeric en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fexeric sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica dependiente de diálisis (ERC 5D) durante el tratamiento fueron decoloración de las heces y diarrea, que se produjeron en el 18 % y el 13 % de los pacientes, respectivamente. Estas reacciones adversas son características de los medicamentos que contienen hierro y desaparecen con el tiempo al continuar las dosis. Todas las reacciones adversas graves fueron de naturaleza gastrointestinal (dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, gastritis, gastritis erosiva y hematemesis). Estas reacciones adversas graves fueron poco frecuentes (menos de 1 caso de cada 100 pacientes) y se notificaron cada una en el 0,2 % (1/557) de los pacientes con ERC 5D que recibieron Fexeric.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes con ERC no dependiente de diálisis (ERC ND) durante el tratamiento fueron decoloración de las heces, estreñimiento y diarrea que se produjeron en el 27 %, 13 % y 11 % de los pacientes, respectivamente. Ninguno de los acontecimientos graves notificados en el

estudio 204 se consideraron posiblemente relacionados con Fexeric. En el resto de los estudios sin diálisis, un total de 3 reacciones adversas graves notificadas en 2 pacientes fueron de naturaleza gastrointestinal (úlceras gastrointestinales, pólipos gástricos y pólipos en el colon).

Se observan aumentos de la ferritina y SATT por encima de los umbrales de seguridad con el uso de Fexeric.

Tabla de reacciones adversas

Se ha investigado la seguridad de Fexeric para el tratamiento de la hiperfosfatemia en 18 ensayos clínicos en un total de 1388 pacientes con ERC 5D con una duración del tratamiento de hasta 2 años y 145 pacientes con ERC ND con una duración del tratamiento de 12 semanas a 1 año.

En los pacientes con ERC 5D, la evaluación primaria de la seguridad se basa en el análisis integrado de los datos de 4 estudios en 557 pacientes con ERC 5D tratados con Fexeric durante un máximo de un año. En los pacientes con ERC ND, la evaluación primaria de la seguridad se basa en los datos del estudio pivotal (estudio 204), en el que se trató a 75 pacientes con Fexeric durante 12 semanas. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con ERC 5D y ERC ND se presentan en las tablas 1 y 2, respectivamente. Las frecuencias de las reacciones adversas se describen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en los que se administró Fexeric a pacientes con ERC 5D sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Clasificación de órganos del sistemas MedDRA	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes:	Bronquitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Reducción del apetito, hiperpotasemia, hipofosfatemia, aumento del apetito.
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes:	Mareo, cefalea
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitaciones, disnea
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Hipertensión maligna
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Edema pulmonar, sibilancias
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, decoloración de las heces
Frecuentes:	Dolor/molestias/distensión abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos
Poco frecuentes:	Anomalías en las heces, irregularidades en el tránsito intestinal, sequedad de boca, dysgeusia, dispepsia, flatulencia, tránsito intestinal frecuente, gastritis, gastritis erosiva, enfermedad por reflujo gastrointestinal, hematemesis, úlcera péptica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	Prurito, eccema.
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Incontinencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Dolor, sed
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes:	VMC, aumento de la ferritina sérica, aumento de la saturación de transferrina, aumento de peso

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes:	Lesión muscular

Tabla 2: Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en los que Fexeric se administró a los pacientes con ERC ND

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Hipofosfatemia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, decoloración de las heces
Frecuentes:	dolor/malestar abdominal, náuseas, vómitos, hemorroides, hematoquecia, heces mucosas, dispepsia, flatulencia sequedad de boca,

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos sobre la sobredosis de Fexeric en humanos. En pacientes con ERC, la dosis máxima estudiada fue de 12 g (12 comprimidos) de Fexeric al día.

La sobredosis de hierro es peligrosa, especialmente en niños, y requiere una atención inmediata. Los síntomas de sobredosis aguda de hierro incluyen vómitos, diarrea, dolor abdominal, irritabilidad y somnolencia. Si se sabe o se sospecha que alguien ha ingerido accidental o intencionadamente una sobredosis de Fexeric, debe buscarse atención médica inmediata.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia y la hiperfosfatemia.
Código ATC: V03AE

Mecanismo de acción

Este medicamento contiene complejo de coordinación de citrato férrico como principio activo. El componente de hierro reacciona con el fosfato de la dieta en el aparato gastrointestinal (GI) y precipita el fosfato en forma de fosfato férrico. Este compuesto es insoluble y se excreta en heces, reduciendo la cantidad de fosfato que se absorbe del aparato GI. Por la unión del fosfato en el aparato GI y la reducción de la absorción, Fexeric reduce los niveles séricos de fósforo. Tras la absorción, el citrato se convierte en bicarbonato por los tejidos.

Eficacia clínica

La capacidad de Fexeric para controlar el fósforo sérico en los pacientes con ERC se evaluó principalmente en un estudio pivotal de fase III a largo plazo (estudio 304) en pacientes con ERC 5D y en un estudio pivotal de fase II, de 12 semanas, controlado con placebo y de fase II (estudio 204) en pacientes con ERC ND con anemia. Ambos estudios se llevaron a cabo en pacientes de América del Norte y Asia.

Como variable secundaria en los pacientes sometidos a diálisis, y una variable conjunta en pacientes no sometidos a diálisis, se evaluó también la capacidad de Fexeric para aumentar la acumulación de hierro.

Efectos en la homeostasia del fósforo

En el estudio pivotal en diálisis 304, tras un período de supresión del fármaco de 2 semanas, se aleatorizó a 441 pacientes con ERC 5D con hiperfosfatemia a recibir Fexeric (n=292) o un control activo (carbonato de sevelamero y/o acetato de calcio; n=149) de forma abierta durante 52 semanas. La dosis inicial de Fexeric fue de 6 comprimidos/día (6 g/día) dividida en dosis con las comidas. La dosis inicial del control activo fue la dosis del paciente previa al período de supresión del fármaco.

La dosis del agente de fijación a fosfato se ajustó según lo necesario para mantener los niveles séricos de fósforo entre 3,5 y 5,5 mg/dl, hasta un máximo de 12 g/día. La no inferioridad frente al carbonato de sevelamero se determinó en la semana 12. Tras finalizar el período controlado de 52 semanas de duración con el producto activo, los pacientes cumplían los requisitos para entrar en un período de 4 semanas controlado con placebo en el que se aleatorizaron de nuevo para recibir Fexeric (n=96) o placebo (n=96).

Tras 12 semanas de tratamiento, el cambio medio (\pm DE) en el fosfato sérico respecto al período inicial fue de $-2,02 \pm 2,0$ mg/dl para Fexeric y de $-2,21 \pm 2,18$ mg/dl para carbonato de sevelamero, lo cual demuestra la no inferioridad de Fexeric respecto a sevelamero. Durante el período global de 52 semanas controlado con placebo, la reducción del fósforo sérico (aproximadamente 2,0 mg/dl seguido de un periodo de supresión del fármaco de hasta 2 semanas) y el porcentaje de pacientes que lograron y mantuvieron el fósforo sérico $\leq 5,5$ mg/dl (aproximadamente el 62 %) fue comparable en los grupos de Fexeric y de control activo (Tabla 3). Durante el período posterior controlado con placebo y de 4 semanas de duración, los niveles séricos de fósforo se mantuvieron estables en los pacientes que recibieron Fexeric (reducción media de 0,24 mg/dl), mientras que los pacientes que recibieron placebo presentaron un aumento medio de 1,79 mg/dl ($p < 0,0001$ para la diferencia de tratamiento).

En el estudio pivotal sin diálisis 204, un total de 148 pacientes con ERC ND con hiperfosfatemia y anemia por déficit de hierro recibieron tratamiento con el fármaco del estudio; había 141 pacientes en la población por intención de tratar (Fexeric: 72 pacientes; Placebo: 69 pacientes). La dosis inicial de Fexeric fue de 3 comprimidos al día (3 g/día) distribuidos en varias tomas con las comidas y se ajustó cuando fue necesario hasta un máximo de 12 g/día para mantener los niveles séricos de fósforo entre 3,0 y 3,5 mg/dl.

Durante el período de tratamiento de 12 semanas, los pacientes tratados con Fexeric tuvieron una reducción significativa en el fósforo sérico, en comparación con el grupo de placebo ($p < 0,001$ para la diferencia de tratamiento) (Tabla 3). La excreción de fósforo urinario y FGF-23 también disminuyeron de manera significativa respecto al período inicial en los pacientes con ERC ND tratados con Fexeric en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Tabla 3: Resumen de los parámetros de eficacia en la homeostasia del fósforo en la semana 12 y la semana 52 en el estudio 304 (ERC 5D) y en la semana 12 del estudio 204 (ERC ND)

Parámetro	Estudio 304 (ERC 5D)		Estudio 204 (ERC ND)	
	Fexeric N=281	Control activo N=146	Fexeric N=72	Placebo N=69
Fósforo sérico inicial (media ± DE, mg/dl)	7,41 ± 1,6	7,56 ± 1,7	4,5 ± 0,61	4,7 ± 0,60
Cambio en el fósforo sérico respecto al período inicial en la semana 12 [§] (media ± DE, mg/dl)	-2,02 ± 2,0	-2,22 ± 2,1 (-2,21 ± 2,2 para sevelamero solo)	-0,7 ± 0,61	-0,3 ± 0,74
Cambio en el fósforo sérico respecto al período inicial en la Semana 52 (media ± DE, mg/dl)	-2,03 ± 2,0	-2,18 ± 2,3	NAP	
Proporción de pacientes con respuesta al fósforo sérico en la semana 12 (%)	60,9*	63,7*	69,4**	27,5**
Proporción de pacientes con respuesta al fósforo sérico en la semana 52 (%)	62,3*	63,0*	NP	

[§] Criterio principal de valoración del estudio 304; Criterio principal de valoración conjunto del estudio 204.

*Proporción de pacientes que lograron fósforo sérico ≤ 5,5 mg/dl en los pacientes con ERC 5D;

**Proporción de pacientes que lograron fósforo sérico ≤ 4,0 mg/dl en los pacientes con ERC ND

NP: no procede; DE: desviación estándar

Efectos en la homeostasia del hierro

En el estudio pivotal de diálisis 304, los pacientes con ERC 5D tratados con Fexeric, en comparación con los pacientes tratados con control activo, presentaron aumentos significativamente mayores en los niveles de ferritina y SATT tras 52 semanas de tratamiento (Tabla 4) y significativamente menos hierro intravenoso acumulado (96 frente a 149 mg/mes) y uso de ESA (7.713 frente a 9.183 UI/semana) durante el mismo período. Durante el período de tratamiento de 52 semanas, la hemoglobina se mantuvo relativamente estable en el grupo de Fexeric en comparación con el grupo de control activo (Tabla 4).

En el estudio pivotal sin diálisis 204 los pacientes con ERC ND tratados con Fexeric presentaron un aumento significativo en los niveles séricos de SATT, ferritina y hemoglobina en comparación con el grupo de placebo tras 12 semanas de tratamiento (p<0,001 para la diferencia de tratamiento en cada parámetro) (Tabla 4).

Tabla 4: Resumen de los resultados en la homeostasia en la semana 12 y semana 52 en el estudio 304 (ERC 5D) y en la semana 12 en el estudio 204 (ERC ND)

Parámetro	Estudio 304 (ERC 5D)		Estudio 204 (ERC ND)	
	Fexeric N=281	Control activo N=146	Fexeric N=72	Placebo N=69
SATT inicial (media ± DE, %)	31,3 ± 11,2	30,8 ± 11,6	21,6 ± 7,4	21,0 ± 8,3
Cambio en la SATT respecto al período inicial en la semana 12 [§] (media ± DE, %)	8,8 ± 18,3	0,5 15,8	10,2 ± 12,5	-1,0 ± 7,0
Cambio en la SATT respecto al período inicial en la semana 52 (media ± DE, %)	7,9 ± 18,3	-1,0 ± 14,9	NP	
Ferritina inicial (media ± DE, ng/ml)	592,8 ± 292,9	609,5 ± 307,7	115,8 ± 83,1	110 ± 80,9
Cambio en la ferritina respecto al período inicial en la semana 12 (media ± DE, ng/ml)	162,7 ± 284,3	44,0 ± 270,4	73,5 ± 76,2	-4,4 ± 47,5
Cambio en la ferritina respecto al período inicial en la semana 52 (media ± DE, ng/ml)	302,1 ± 433,7	22,4 ± 374,0	NP	
Proporción con ferritina > 500 ng/ml en el período inicial	166 (59,1 %)	87 (59,6 %)	0	0
Proporción con ferritina > 500 ng/ml en la semana 12	174 (61,9 %)	86 (58,9 %)	3 (4,2 %)	0
Proporción con ferritina >500 ng/ml en la semana 52	160 (56,9 %)	63 (43,2 %)	NP	
Hgb inicial (media ± DE, g/dl)	11,61 ± 1,24	11,71 ± 1,26	10,5 ± 0,81	10,6 ± 1,1
Cambio en la Hgb respecto al período inicial en la semana 12 (media ± DE, g/dl)	0,19 ± 1,42	0,19 1,53	0,4 ± 0,75	-0,2 ± 0,91
Cambio en la Hgb respecto al período inicial en la semana 52 (media ± DE, g/dl)	0,30 1,37	0,58 1,64	NAP	

[§] Criterio principal de valoración conjunto en el estudio 204.

Todos los demás parámetros fueron criterios de valoración secundarios o exploratorios en los dos estudios. Hgb: hemoglobina; NP: no procede; DE: desviación estándar; SATT: saturación de transferrina.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Fexeric en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento y/o prevención de la hiperfosfatemia relacionada con la enfermedad renal crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Insuficiencia hepática

De los 557 pacientes que recibieron Fexeric en la población de seguridad agrupado, hubo 67 (12 %) pacientes con pruebas de alteración de la función hepática en el período inicial. Estos pacientes recibieron tratamiento según la pauta posológica recomendada sin ningún problema de seguridad.

No hubo pruebas de insuficiencia hepática ni alteraciones significativas de las enzimas hepáticas en los estudios clínicos con Fexeric, incluidos los estudios a largo plazo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales debido al mecanismo de acción principal del medicamento, localizado predominantemente en el aparato GI..

El examen de los parámetros séricos de acumulación de hierro ha mostrado una baja absorción sistémica de hierro de aproximadamente el 1 % de Fexeric.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El programa no clínico se basó en 7 estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas y perros. El órgano diana para la toxicidad primaria del citrato férrico es el sistema GI, sin pruebas de erosión de la mucosa ni inflamación aguda o sub-aguda del sistema GI en perros con dosis elevadas. En perros con reposición de hierro, las observaciones microscópicas y macroscópicas del hígado eran compatibles con signos de acumulación de hierro.

Los datos de farmacodinámica primaria y secundaria, farmacología de seguridad y farmacocinética de Fexeric se derivaron de los estudios de toxicología de dosis repetidas y no mostraron problemas de seguridad en humanos.

La información sobre la genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad para la reproducción y desarrollo de citrato férrico se abrevió de la bibliografía científica. Los datos de estudios de carcinogenicidad han mostrado que el citrato férrico no es carcinógeno en ratones ni ratas cuando se administra por vía intramuscular o subcutánea. El citrato férrico no era mutágeno en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames) ni clastógeno en la prueba de aberración cromosómica en fibroblastos de hámster chino.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Almidón, pregelatinizado
Estearato cálcico

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Triacetina
Amarillo anaranjado S (E 110)
Rojo Allura AC (E129)
Carmín de índigo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Período de validez después de abrir por primera vez el envase: 60 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con cierre a prueba de niños con desecante.

Tamaño del envase: 200 comprimidos recubiertos con película

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Keryx Biopharma UK Ltd.

Riverbank House

2 Fetter Lane

Londres

EC4R 3TT

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1039/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

PropakHealthLtd
3-4 Ballyboggan Industrial Estate
Ballyboggan Road
Finglas
Dublin 11
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Realización de un estudio de seguridad sin intervención a largo plazo después de la autorización (PASS): estudio prospectivo, de observación, multicentros y paralelo de 2 brazos en pacientes CKD tratados con Fexeric en comparación con pacientes tratados con fijadores de fosfato sin hierro para obtener datos de seguridad a largo plazo (2 años) (incluidos episodios de sobrecarga de hierro con análisis de subgrupos de niveles de ferritina séricos superiores a 500 ng/mL y 800 ng/mL y 800 ng/mL, episodios de infección y gastrointestinales), particularmente en pacientes de la UE, mayores y de edad avanzada, dializados (HD, PD) y no dializados.</p>	<p>El informe final se presentará antes del 31 de diciembre de 2020.</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

ETIQUETA DE LA CAJA EXTERIOR Y EL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fexeric 1 g comprimidos recubiertos con película
complejo de coordinación de citrato férrico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 g complejo de coordinación de citrato férrico
(equivalente a 210 mg de hierro férrico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene también FCF amarillo anaranjado (E110), AC Rojo Allura (E129), para mayor información
consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
200 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA
DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Período de validez después de abierto el frasco: 60 días
Fecha de apertura: (solo frasco)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Keryx Biopharma UK Ltd.
Riverbank House
2 Fetter Lane
Londres
EC4R 3TT
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1039/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fexeric 1 g (solo caja de cartón)

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Fexeric 1 g comprimidos recubiertos con película complejo de coordinación de citrato férrico

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos signos que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Fexeric y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fexeric
3. Cómo tomar Fexeric
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fexeric
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fexeric y para qué se utiliza

Fexeric contiene complejo de coordinación de citrato férrico como principio activo. Se utiliza en adultos con insuficiencia renal para reducir los niveles elevados de fósforo en sangre.

Muchos alimentos contienen fósforo. Los pacientes cuyos riñones no funcionan correctamente no pueden eliminar el fósforo de su organismo adecuadamente. Esto puede llevar a niveles elevados de fósforo en la sangre. Es importante mantener niveles normales de fósforo para mantener los huesos y los vasos sanguíneos sanos y evitar picor en la piel, enrojecimiento de los ojos, dolor óseo y fracturas óseas.

Fexeric se une al fósforo de los alimentos en el aparato digestivo para evitar que se absorba a la sangre. El fósforo unido a Fexeric se excreta luego del organismo en las heces.

Puede que le hayan aconsejado que siga una dieta especial para evitar que el fósforo de la sangre llegue a niveles elevados. Si es su caso, debe continuar siguiendo la dieta especial incluso aunque esté tomando Fexeric.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fexeric

No tome Fexeric

- si es alérgico al complejo de coordinación de citrato férrico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si tiene niveles bajos de fósforo en la sangre
- si tiene una enfermedad grave en el estómago o el intestino, como hemorragia estomacal o intestinal.

- si sufre hemocromatosis, un trastorno que hace que el organismo absorba demasiado hierro de la dieta
- si tiene algún otro trastorno relacionado con el exceso de hierro.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Fexeric si tiene:

- demasiado hierro en el organismo
- inflamación intestinal

Pruebas de control

Fexeric aumenta los niveles de hierro en su organismo. Puesto que el exceso de hierro no es seguro, se le hará un análisis de sangre periódicamente para comprobar sus niveles de hierro. Este análisis de sangre podrá formar parte de los análisis habituales para su enfermedad renal.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños o adolescentes antes de los 18 años. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Fexeric en esta población.

Uso de Fexeric con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar otros medicamentos.

Los siguientes medicamentos pueden afectar o verse afectados por Fexeric:

- otros medicamentos que contienen hierro
Fexeric contiene hierro y su médico puede que necesite ajustar la dosis de sus otros medicamentos que contienen hierro.
- medicamentos que contienen aluminio
Fexeric no se debe tomar a la vez que los medicamentos que contienen aluminio.
- También informe a su médico o farmacéutico si está tomando o pudiera tener que tomar los medicamentos que se listan a continuación. Puede que su médico quiera modificar la dosis de estos medicamentos o aconsejarle que tome estos medicamentos dos horas antes o después de Fexeric. También se podrá considerar la vigilancia de los niveles de estos medicamentos en la sangre.
 - ciprofloxacino, doxiciclina, cefdinir: medicamentos para tratar las infecciones bacterianas
 - ácido valproico: medicamento para tratar la epilepsia y los trastornos mentales
 - sertralina: medicamento para tratar la depresión
 - metotrexato: medicamento para tratar la artritis reumatoide, el cáncer y la enfermedad de la piel, psoriasis
 - alendronato: medicamento para tratar la reducción de la masa y la densidad ósea.
 - levodopa: medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson
 - levotiroxina: medicamento para tratar el déficit de hormona tiroidea

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **embarazo**

Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un control anticonceptivo durante el tratamiento. Si se quedase embarazada durante el tratamiento, debe pedir consejo a su médico. No se sabe si Fexeric tiene algún efecto en el feto.

- **lactancia**

Informe a su médico si desea amamantar a su hijo. No se sabe si Fexeric puede entrar en la leche materna y afectar a su hijo.

Conducción y uso de máquinas

Fexeric no tiene ninguna influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fexeric contiene amarillo anaranjado FCF (E110) y rojo Allura A (E129).

Estos puede provocar reacciones alérgicas.

3. Cómo tomar Fexeric

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

- dosis **inicial** para adultos: 3 a 6 comprimidos al día, divididos en dosis, con o inmediatamente después de las comidas principales del día. Tomar los comprimidos con la comida ayudará al medicamento a funcionar.

Los pacientes no sometidos a diálisis requieren la menor la dosis inicial: 3 comprimidos al día, repartidos en dosis, con o inmediatamente después de las comidas a lo largo del día.

Su médico podrá reducir o aumentar la dosis inicial dependiendo de los niveles de fósforo en sangre. Su médico vigilará periódicamente los niveles de fósforo. Este análisis de sangre podrá formar parte de sus análisis habituales de su enfermedad renal.

- dosis **máxima**: 12 comprimidos al día, repartidos en dosis, con o inmediatamente después de las comidas a lo largo del día.

Modo de empleo

Tome los comprimidos enteros, con un vaso de agua, con o inmediatamente después de las comidas.

Si toma más Fexeric del que debe

Si toma demasiado Fexeric, consulte a su médico o farmacéutico.

Póngase en contacto con un médico o centro de intoxicación inmediatamente si un niño toma accidentalmente Fexeric.

Si olvidó tomar Fexeric

Tome la próxima dosis a la hora habitual con una comida. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Fexeric

El tratamiento de los niveles elevados de fósforo en sangre normalmente es necesario durante un período de tiempo prolongado. Es importante que continúe tomando Fexeric durante todo el tiempo que su médico le prescriba el medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- dolor abdominal grave o estreñimiento (poco frecuente)
- vómitos de sangre (poco frecuente)

- sangre en las heces (poco frecuente)

Los siguientes efectos adversos se han observado con Fexeric en pacientes sometidos a diálisis:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- decoloración de las heces
- diarrea

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- estreñimiento
- dolor/molestias abdominales
- distensión o hinchazón abdominal
- náuseas, vómitos

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- cambios en los resultados de los análisis de hierro en sangre
- reducción o aumento de apetito
- indigestión, flatulencia
- inflamación del recubrimiento del estómago, úlcera del recubrimiento de la mucosa del estómago o la primera parte del intestino
- reflujo de jugos del estómago al esófago
- heces anómalas, irregularidades en el tránsito intestinal
- niveles séricos bajos de fósforo
- sequedad de boca
- alteraciones del gusto
- dolor de cabeza
- mareos
- niveles séricos bajos de potasio
- incontinencia
- eccema cutáneo, prurito
- palpitaciones
- dificultades respiratorias, sibilancias, sonidos respiratorios anómalos
- dolor
- sed
- bronquitis
- lesión muscular
- aumento de peso
- líquido en los pulmones
- presión arterial muy alta

Los efectos adversos más frecuentes (que afectan a más de 1 de cada 10 personas) en pacientes no sometidos a diálisis también afectan al estómago o al intestino:

- decoloración de las heces
- diarrea
- estreñimiento

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Fexeric

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Después de la primera apertura del frasco, utilizar antes de 60 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Fexeric

El principio activo es el complejo de coordinación de citrato férrico.

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 g de complejo de coordinación de citrato férrico (equivalente a 210 mg de hierro férrico).

Los demás componentes son almidón pregelatinizado, estearato cálcico, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, amarillo anaranjado FCF (E110), rojo allura AC (E129), carmín de índigo.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Fexeric son comprimidos ovalados de color melocotón grabados con “KX52” en un lado. Los comprimidos tienen 19 mm de largo, 7,2 mm de espesor y 10 mm de ancho.

Los comprimidos están envasados en frascos de plástico con tapón a prueba de niños. Se presentan en un tamaño de envase de 200 comprimidos por frasco.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Keryx Biopharma UK Ltd.

Riverbank House

2 Fetter Lane

Londres

EC4R 3TT

Reino Unido

Fabricante:

Propak Health Ltd.

3-4 Ballyboggan Industrial Estate

Ballyboggan Road

Finglas

Dublín 11

Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.