

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xoanacyl 1 g Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 g Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (als Koordinationskomplex, der 210 mg Eisen enthält).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,99 mg Gelborange S (E110) und 0,70 mg Allurarot AC (E129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Pfirsichfarben, oval (19 mm lang, 7,2 mm dick und 10 mm breit) mit der Prägung „KX52“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xoanacyl wird angewendet zur Behandlung von gleichzeitiger Hyperphosphatämie und Eisenmangel bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Nierenerkrankungen besitzt.

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis von Xoanacyl beträgt:

- bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit CKD: 3 g pro Tag
- bei dialysepflichtigen Patienten mit CKD, die noch keinen Phosphatbinder erhalten: 3-6 g pro Tag abhängig von den jeweiligen Eisenparametern und Serumphosphatspiegeln
- bei dialysepflichtigen Patienten mit CKD, die bereits einen Phosphatbinder erhalten und auf Xoanacyl umgestellt werden: 6 g täglich

Xoanacyl muss zusammen mit oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die tägliche Gesamtdosis sollte, soweit möglich, gleichmäßig auf die täglichen Mahlzeiten aufgeteilt und auf die nächste ganze Filmtablette gerundet werden; wenn die tägliche Gesamtdosis nicht gleichmäßig verteilt werden kann, sollte die höhere Anzahl an Filmtabletten mit der größten Mahlzeit des Tages eingenommen werden.

Die Wirksamkeit von Xoanacyl wurde in klinischen Studien bei dialysepflichtigen Patienten nicht untersucht, ohne dass bei Bedarf eine gleichzeitige Behandlung mit intravenös verabreichtem Eisen und/oder Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) zugelassen wurde.

Andere orale Behandlungen mit Eisen und Phosphatbindern sollten bei Einleitung der Behandlung mit Xoanacyl abgesetzt werden. Zudem kann die Reduzierung oder das Absetzen von intravenös verabreichtem Eisen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, sollten die ihnen verordnete phosphatarme Ernährung einhalten.

Dosistitration

Die Eisenparameter (z. B. Hämoglobin, Serumferritin und Transferrinsättigung (TSAT)) und die Serumphosphatkonzentrationen sollten innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Beginn oder Änderung der Dosis von Xoanacyl und bei stabilem Zustand etwa alle 2 bis 3 Monate überwacht werden. Die Dosis kann je nach Bedarf in Abständen von 2 bis 4 Wochen um 1 bis 2 Filmtabletten täglich erhöht oder verringert werden, um die empfohlenen Eisenparameter- und Serumphosphatspiegel-Zielkonzentrationen aufrechtzuerhalten; dabei ist eine Erhöhung auf maximal 12 Filmtabletten pro Tag möglich. Um eine Überbehandlung zu vermeiden, sollte die doppelte Wirkung des Arzneimittels in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es sind nur in begrenztem Umfang Daten über höhere Dosierungen als 9 Filmtabletten pro Tag bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten verfügbar; daher sollten bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten Dosierungen über 9 Filmtabletten pro Tag nur im Rahmen einer verstärkten Überwachung angewendet werden.

Die Behandlung sollte vorübergehend abgesetzt werden, wenn sich eine Hypophosphatämie entwickelt oder wenn der Serumferritinspiegel 700 ng/ml übersteigt und/oder die TSAT über 40 % liegt. Wenn der Zustand behoben ist, kann die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Einnahme während des Tages vergessen wird, sollten die Patienten angewiesen werden, die vergessene Dosis nicht bei der nächsten Mahlzeit einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit der niedrigeren Anfangsdosis von 3 Filmtabletten pro Tag eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xoanacyl bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten müssen im Ganzen geschluckt werden; Filmtabletten dürfen nicht gekaut oder zerstoßen werden, da sie eine Verfärbung des Mundes und der Zähne verursachen können.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.
- Hämochromatose und sonstige Eisenakkumulationsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung der Eisenparameter

Alle Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, müssen mindestens vierteljährlich hinsichtlich der Eisenspeicherparameter im Serum (Serumferritin und TSAT) überwacht werden, um eine ausreichende Wirkung zu gewährleisten und eine Eisenüberladung zu vermeiden, die negative gesundheitliche Folgen haben kann, wie z. B. eine verminderte Knochenmineraldichte.

Xoanacyl sollte vorübergehend abgesetzt werden, wenn das Serumferritin einen Wert von 700 ng/ml übersteigt und/oder die TSAT über 40 % liegt. In diesem Fall sollte die Strategie zur Eisenergänzung (einschließlich einer gleichzeitigen intravenös verabreichten Eisentherapie) überprüft werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit intravenös verabreichtem Eisen und ESA kann erforderlich sein, insbesondere bei dialysepflichtigen Patienten. Die Dosierungen sollten sorgfältig ausgewählt werden, um, unter Berücksichtigung der für solche Arzneimittel empfohlenen Zielwerte, angemessene Hämoglobinkonzentrationen zu erreichen. Der Bedarf an intravenös verabreichtem Eisen und ESA kann im Laufe der Zeit variieren.

Die Serumferritin- und TSAT-Spiegel steigen nach einer intravenösen Verabreichung von Eisen an; daher sollten Blutabnahmen zur Messung der Eisenspeicherparameter zu einem für den Eisenstatus des Patienten nach intravenöser Verabreichung von Eisen repräsentativen Zeitpunkt durchgeführt werden. Dabei müssen das angewendete Arzneimittel, die Menge des verabreichten Eisens sowie die Dosierungshäufigkeit berücksichtigt werden, wobei dieser Zeitpunkt frühestens 7 Tage nach der intravenösen Verabreichung von Eisen zu wählen ist.

Mit Xoanacyl behandelte Patienten sollten nicht gleichzeitig mit anderen oralen Eisenpräparaten behandelt werden.

Überwachung der Serumphosphatspiegel

Alle Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, müssen mindestens vierteljährlich hinsichtlich der Serumphosphatspiegel überwacht werden. Xoanacyl sollte bei Auftreten von Hypophosphatämie vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Xoanacyl behandelt werden, sollten keine gleichzeitige Behandlung mit anderen Phosphatbindern erhalten.

Entzündliche Darmerkrankung und gastrointestinale Blutung

Xoanacyl ist bei Patienten mit aktiven schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit aktiver, symptomatischer entzündlicher Darmerkrankung und kürzlich aufgetretener symptomatischer gastrointestinaler Blutung wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Xoanacyl sollte bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Ist bei der Überwachung gastrointestinaler Symptome nach Beginn der Behandlung eine Verschlechterung zu beobachten, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Gastrointestinale Störungen

Es wurde über gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet, einschließlich schwerer Fälle von Diarrhö, Abdominalschmerzen und Übelkeit. Treten solche Nebenwirkungen auf, sollten sie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Xoanacyl muss bei Patienten mit aktiven schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,99 mg Gelborange S (E110) und 0,70 mg Allurarot (E129), die allergische Reaktionen hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Da Citrat bekanntermaßen die Aluminiumresorption erhöht, sollten auf Aluminium basierende Substanzen (z. B. Antazida, die Aluminiumhydroxid enthalten) während der Behandlung mit Xoanacyl vermieden werden.

Arzneimittel mit besonderen Empfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit Xoanacyl

Arzneimittel, die auf die Eisenresorption im Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) wirken können

Bei den folgenden Arzneimitteln sind Wechselwirkungen mit Xoanacyl möglich, und sie sollten nicht gleichzeitig, sondern mindestens 2 Stunden vor oder nach der Anwendung von Xoanacyl eingenommen werden:

- Calcium-Ergänzungsmittel.
- Antazida auf Calcium- und Magnesiumbasis (die z. B. Oxide, Hydroxide oder Salze von Magnesium und Calcium enthalten).

Arzneimittel, die Wechselwirkungen mit Xoanacyl haben können

Bei den folgenden Arzneimitteln sind Wechselwirkungen mit Xoanacyl möglich, und sie sollten nicht gleichzeitig, sondern mindestens 2 Stunden vor oder nach der Anwendung von Xoanacyl eingenommen werden:

- Levothyroxin (Thyroxin). Da Eisenpräparate bekanntermaßen die Resorption von Levothyroxin verringern, könnte es zu einer Verringerung der Verfügbarkeit von Levothyroxin kommen. Die Schilddrüsenfunktion sollte überwacht werden, insbesondere nach Einleitung und Dosisanpassungen von Xoanacyl. Die Levothyroxin-Dosis muss möglicherweise während der Behandlung mit Xoanacyl angepasst werden.
- Bestimmte Antiparkinsonmittel (Levodopa, Benserazid, Entacapon).
- Captopril (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer mit Sulfhydrylgruppe).
- Eisenchelatbildner (z. B. Penicillamin).
- Biphosphonate (z. B. Alendronat-Natrium)
- Methyldopa (alpha-2-adrenerger Rezeptoragonist).
- Bestimmte Antibiotika: Tetracycline (z. B. Doxycyclin), Cefdinir, Fluorchinolone (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin). In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln mit gesunden männlichen und weiblichen Probanden führte Xoanacyl zu einer Reduzierung der Bioverfügbarkeit von gleichzeitig verabreichtem Ciprofloxacin (gemessen anhand der Fläche unter der Kurve [AUC]) von ca. 45 %. Bei der Einnahme von Xoanacyl und Ciprofloxacin in einem Abstand von 2 Stunden wurden jedoch keine Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Die Anwendung von Xoanacyl während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Xoanacyl zu unterbrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Xoanacyl verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die möglichen Auswirkungen von Xoanacyl auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xoanacyl hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei mit Xoanacyl behandelten Patienten mit CKD waren Diarrhö und verfärbter Stuhl, die bei 20,2 % bzw. 19,5 % der Patienten auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die auf der Grundlage klinischer Studien mit CKD-Patienten (N = 858) berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach der Systemorganklasse und nach Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt sind. Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wurden, in denen Xoanacyl Patienten mit CKD verabreicht wurde.

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypophosphatämie	Eisenüberladung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, verfärbter Stuhl	Abdominalschmerzen und -beschwerden, abdominale Distension, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz	Hämatochezie, Hämorrhoiden	
---	---------------------------	---	----------------------------	--

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Störungen des Gastrointestinaltrakts

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse traten bei der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (42,1 %), einschließlich schwerer Fälle (2,7 %) und Fälle, die zum Absetzen des Arzneimittels führten (5,9 %). Zu den schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen gehörten Diarrhö (1,3 %), Abdominalschmerzen (0,6 %) und Übelkeit (0,1 %). Gastrointestinale Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden am häufigsten aufgrund von Diarrhö berichtet (3,4 %).

Eisenüberladung

Bei der Anwendung von Xoanacyl wurden Erhöhungen des Ferritinspiegels und der TSAT beobachtet, die über den Sicherheitsschwellenwerten lagen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Eisenüberdosierung ist gefährlich und muss unverzüglich behandelt werden. Zu den Symptomen einer akuten Eisen-Überdosierung gehören Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Reizbarkeit und Benommenheit. Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass eine Person versehentlich oder absichtlich eine Überdosis Xoanacyl eingenommen hat, sollte unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Es sollten unterstützende und symptomatische Maßnahmen gemäß der besten medizinischen Standardversorgung ergriffen werden, und die Verwendung eines Eisenchelators wie Desferrioxamin sollte in Erwägung gezogen werden.

Eine Xoanacyl-Überdosierung kann auch Hypophosphatämie hervorrufen, die zu Übelkeit und Kopfschmerzen führen kann. Eine solche Überdosierung sollte nach den üblichen klinischen Standards behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle anderen Arzneimittel; Arzneimittel zur Behandlung von Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie, ATC-Code: V03AE08

Wirkmechanismus

Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat, der speziell entwickelt wurde, um eine hohe Oberfläche und ein definiertes Molverhältnis von Eisen zu Citrat aufzuweisen.

Die hohe Oberfläche des Basischen Eisen(III)-citrat-Hydrats wirkt sich auf die Löslichkeit von Eisen(III)-Eisen bei physiologischem pH-Wert aus und ermöglicht die Resorption eines Teils von Eisen und die Zuführung von Eisen zum Stoffwechselweg.

Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat hat einen dualen Wirkmechanismus, der mit der Bereitstellung einer Quelle für Eisen und einem mit der Verringerung der Resorption von Phosphat verbunden ist. Der doppelte Wirkmechanismus führt zu einer direkten Auswirkung auf die Reduzierung des funktionell aktiven intakten Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (iFGF-23).

Nach oraler Verabreichung wird lösliches Eisen(III) durch Eisen(III)-Reduktase im Gastrointestinaltrakt von Eisen(III) auf Eisen(II) reduziert. Nach dem Transport durch die Enterozyten ins Blut zirkuliert oxidiertes Eisen(III), gebunden an das Plasmaprotein Transferrin, und kann in Hämoglobin eingebunden werden.

Der nicht resorbierte Teil des Komplexes reagiert mit dem in der Nahrung enthaltenen Phosphat im Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) und fällt Phosphat als Eisen(III)-Citrat-Phosphat-Komplex aus. Diese Verbindung ist nicht löslich und wird über den Stuhl ausgeschieden, wodurch die aus dem GI-Trakt resorbierte Phosphatmenge reduziert wird. Durch die Bindung von Phosphat im GI-Trakt und die Verringerung der Resorption senkt Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat den Serumphosphatspiegel. Nach der Resorption wird Citrat im Gewebe zu Bicarbonat umgewandelt.

Klinische Wirksamkeit

Es wurden drei pivotale klinische Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit von Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat bei der Behandlung von gleichzeitigem Eisenmangel und erhöhtem Serumphosphatspiegel bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) zu stützen. Zwei Studien wurden mit Patienten mit nicht dialysepflichtiger (NDD) CKD und eine Studie mit Patienten mit dialysepflichtiger (DD) CKD durchgeführt.

Studie 1 (KRX-0502-204)

Insgesamt wurden 149 Patienten mit NDD CKD mit Eisenmangelanämie (Hämoglobin $> 9,0$ und $< 12,0$ g/dl [$> 5,6$ und $< 7,5$ mmol/l], Serumferritin ≤ 300 ng/ml, Transferrinsättigung [TSAT] ≤ 30 %, Serumferritin ≤ 300 ng/ml) und erhöhtem Serumphosphatspiegel (≥ 4 und < 6 mg/dl [$\geq 1,3$ und $< 1,9$ mmol/l]) randomisiert und erhielten entweder Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (N = 75) oder Placebo (N = 74). Die Anfangsdosis betrug 3 Filmpillen/Tag, die auf der Grundlage der Serumphosphatspiegel titriert wurden; die Höchstdosis betrug 12 Filmpillen/Tag.

Der co-primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der TSAT von Studienbeginn bis Woche 12 und die Veränderung des Serumphosphatspiegel von Studienbeginn bis Woche 12. Zu den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörte die Veränderung des Serumferritins, des Hämoglobins und des intakten Fibroblasten-Wachstumsfaktors-23 (iFGF-23) von Studienbeginn bis Woche 12.

Bei Aufnahme in die Studie hatten 20,3 %, 52,7 % bzw. 25,7 % der Patienten eine CKD der Stufen 3, 4 bzw. 5. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 65,1 Jahre (Altersbereich: 21 bis 88 Jahre; 56,1 % ≥ 65 Jahre), wobei die Mehrheit Kaukasier (77,7 %) und Frauen (64,9 %) waren. Die mittlere tägliche Dosis von Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat betrug 5,1 Filmpillen/Tag.

Die primären und sekundären Endpunkte in Bezug auf die Eisenhomöostase und die Phosphathomöostase sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Studie 1 – Zusammenfassung der Ergebnisse der primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte

Parameter		Placebo (N = 69)	Basisches Eisen(III)-citrat- Hydrat (N = 72)
TSAT im Serum, %	Baseline		
	Mittelwert (SD)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	Woche 12, Veränderung gegenüber Baseline		
	KQ-Mittelwert (SE)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Unterschied zu Placebo (SE)	-	11,3 (1,70)
Serumphosphat, mg/dl [a]	95 %-KI für Unterschied		8,0, 14,7
	p-Wert	-	< 0,001 ^a
Serumferritin, ng/ml	Baseline		
	Mittelwert (SD)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	Woche 12, Veränderung gegenüber Baseline		
	KQ-Mittelwert (SE)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Unterschied zu Placebo (SE)	-	77,5 (10,83)
Hämoglobin, g/dl [b]	95 %-KI für Unterschied		56,2, 98,7
	p-Wert	-	< 0,001 ^a
iFGF-23, pg/ml	Baseline		
	Mittelwert (SD)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
	Woche 12, Veränderung gegenüber Baseline		
	KQ-Mittelwert (SE)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
	Unterschied zu Placebo (SE)	-	-125 (52,42)
iFGF-23, pg/ml	95 %-KI für Unterschied		-220, -21,7
	p-Wert	-	0,017 [c]

Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde eine sequenzielle hierarchische Prüfstrategie verwendet.

KI = Konfidenzintervall; iFGF-23 = intakter Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23;

SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; TSAT = Transferrinsättigung.

[a] Werte können mit einem Umrechnungsfaktor von 0,3229 auf mmol/l geschätzt werden; [b] Werte können mit einem Umrechnungsfaktor von 0,6206 auf mmol/l geschätzt werden; [c] ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Baseline-Wert als Kovariate.

Studie 2 (KRX-0502-306)

In die Studie wurden Patienten mit NDD CKD und Eisenmangelanämie (Hämoglobin $\geq 9,0$ und $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5,6$ und $\leq 7,1$ mmol/l], Serumferritin ≤ 200 ng/ml und TSAT ≤ 25 %) mit Serumphosphat $\geq 3,5$ mg/dl [$\geq 1,1$ mmol/l] aufgenommen. Insgesamt 234 Patienten wurden randomisiert und erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (N = 117) oder Placebo (N = 117) mit einer Anfangsdosis von 3 Filmtabletten/Tag, die anschließend auf der Grundlage von Hämoglobinwerten mit einer Höchstdosis von 12 Filmtabletten/Tag titriert wurde. In Woche 16 konnten die Studienteilnehmer in eine 8-wöchige Verlängerungsphase eintreten, in der alle Studienteilnehmer Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat bei 3 Filmtabletten/Tag erhielten, das je nach klinischer Reaktion titriert werden konnte.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der prozentuale Anteil der Hämoglobinresponder, definiert als Studienteilnehmer mit einem Anstieg von $\geq 1,0$ g/dl [$0,62$ mmol/l] zu einem beliebigen Zeitpunkt während der 16-wöchigen placebokontrollierten Phase. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten sowohl Eisen- als auch Phosphatparameter: Veränderung des Hämoglobins von Studienbeginn bis Woche 16, TSAT, Serumferritin, prozentualer Anteil der Patienten mit anhaltendem Ansprechen bezüglich Hämoglobin (mittlere Veränderung $\geq 0,75$ g/dl [$0,47$ mmol/l] über einen Zeitraum von 4 Wochen während der 16-wöchigen placebokontrollierten Phase, vorausgesetzt, dass in diesem Zeitraum ebenfalls $\geq 1,0$ g/dl [$0,62$ mmol/l] erreicht wurde) und Veränderung des Serumphosphats von Studienbeginn bis Woche 16.

Bei der Aufnahme in die Studie wiesen 48,1 %, 42,1 % bzw. 9,9 % der Studienteilnehmer eine CKD der Stufen 3, 4 bzw. 5 auf. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 65,4 Jahre (Altersbereich: 26 bis 93 Jahre; 58,8 % ≥ 65 Jahre), wobei die Mehrheit Kaukasier (68,7 %) und Frauen (63,1 %) waren. Die mittlere tägliche Dosis von Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat betrug 5,0 Filmtabletten/Tag.

Die primären und sekundären Endpunkte sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte in Studie 2

Parameter		Placebo (N = 117)	Basisches Eisen(III)- citrat-Hydrat (N = 117)
Hämoglobinresponder, %	Während der randomisierten Phase % der Studienteilnehmer Unterschied zu Placebo (95 %-KI) p-Wert	19,1 - -	52,1 33,0 (21,4, 44,6) < 0,001 [c]
Anhaltende Hämoglobinresponder, %	Während der randomisierten Phase % der Studienteilnehmer Unterschied zu Placebo (95 %-KI) p-Wert	14,8 - -	48,7 33,9 (22,8, 45,1) < 0,001 [c]
Hämoglobin, g/dl [a]	Baseline Mittelwert (SD) Woche 16, Veränderung gegenüber Baseline KQ-Mittelwert (SE) Unterschied zu Placebo (SE) 95 %-KI für Unterschied p-Wert	10,38 (0,78) -0,08 (0,10) - -	10,44 (0,73) 0,75 (0,09) 0,84 (0,13) 0,58, 1,10 < 0,001 [d]
TSAT, %	Baseline Mittelwert (SD) Woche 16, Veränderung gegenüber Baseline KQ-Mittelwert (SE) Unterschied zu Placebo (SE) 95 %-KI für Unterschied p-Wert	19,6 (6,63) -0,6 (1,37) - -	20,2 (6,43) 17,8 (1,37) 18,4 (1,94) 14,6, 22,2 < 0,001 [d]
Serumferritin, ng/ml	Baseline Mittelwert (SD) Woche 16, Veränderung gegenüber Baseline KQ-Mittelwert (SE) Unterschied zu Placebo (SE) 95 %-KI für Unterschied p-Wert	81,7 (58,26) -7,7 (9,23) - -	85,9 (55,74) 162,6 (9,00) 170,3 (12,89) 144,9, 195,7 < 0,001 [d]
Serumphosphat, mg/dl [b]	Baseline Mittelwert (SD) Woche 16, Veränderung gegenüber Baseline KQ-Mittelwert (SE) Unterschied zu Placebo (SE) 95 %-KI für Unterschied p-Wert	4,12 (0,68) -0,22 (0,07) - -	4,23 (0,91) -0,43 (0,06) -0,21 (0,09) -0,39, -0,03 0,020 [d]

Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde eine sequenzielle hierarchische Prüfstrategie verwendet.

KI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

TSAT = Transferrinsättigung.

[a] Werte können unter Verwendung eines Umrechnungsfaktors von 0,6206 auf mmol/l geschätzt werden; [b] Werte können unter Verwendung eines Umrechnungsfaktors von 0,3229 auf mmol/l geschätzt werden [c] zweiseitiger Chi-Quadrat-Test; [d] Mischmodell-Methode mit wiederholten Messungen im Hinblick auf Behandlung, Wert zum Studienbeginn, Woche nach Studienbeginn und Wechselwirkungen zwischen Behandlung und der Woche nach Studienbeginn.

Studie 3 (KRX-0502-304)

Bei dieser Studie handelte es sich um eine offene, aktiv kontrollierte Studie über einen Zeitraum von 52 Wochen, gefolgt von einer 4-wöchigen placebokontrollierten Phase. In die Studie wurden Patienten mit DD CKD (Hämodialyse 3 Mal pro Woche oder Peritonealdialyse) mit erhöhten Phosphatspiegeln (Serumphosphat $\geq 6,0$ mg/dl [$\geq 1,9$ mmol/l] nach Auswaschung von bestehendem Phosphatbinder), Ferritin $< 1\,000$ ng/ml und TSAT < 50 % aufgenommen. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert (N = 441) und erhielten entweder Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (N = 292) oder eine aktive Kontrolle (N = 149) im Verhältnis 2:1. Die aktive Kontrollgruppe erhielt nach Ermessen des Prüfarztes Calciumacetat, Sevelamercarbonat oder eine Kombination davon, die basierend auf der letzten, vor Beginn der Auswaschung verabreichten Dosis oder – wenn nicht derselbe Phosphatbinder beibehalten wurde – gemäß den Verschreibungsinformationen verabreicht wurde. Die Studienteilnehmer konnten weiterhin intravenös verabreichte Eisen- und Erythropoese-stimulierende Mittel erhalten, soweit klinisch erforderlich. Zu Studienbeginn erhielten 61 % (265/438) bzw. 82 % (359/438) der Studienpopulation intravenös verabreichtes Eisen bzw. Erythropoese-stimulierende Mittel. Die Studienteilnehmer in der Gruppe unter Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat erhielten 6 Filmtabletten täglich sowie die Dosis titriert auf der Grundlage der Serumphosphatspiegel mit einer Höchstdosis von 12 Filmtabletten pro Tag. Am Ende der 52-wöchigen aktiv kontrollierten Phase wurden Patienten, die Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat erhalten hatten, randomisiert und erhielten entweder weiterhin Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat oder Placebo für weitere 4 Wochen.

Das mittlere Alter der Patienten mit DD CKD in der Studie betrug 54,4 Jahre (Altersbereich 19 bis 90 Jahre; 20,5 % ≥ 65 Jahre). Die Mehrheit der Studienteilnehmer waren Afroamerikaner/Schwarze (53,0 %) und Männer (61,2 %). Während des 52-wöchigen aktiv kontrollierten Zeitraums betrug die mittlere tägliche Dosis von Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat 8,8 Filmtabletten/Tag.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt bewertete die Veränderung des Serumphosphatspiegels von Studienbeginn bis Woche 12 in der Gruppe unter Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat im Vergleich zu Patienten, die Sevelamercarbonat als alleinigen Wirkstoff im aktiven Kontrollarm erhielten (N = 78). Der mittlere KQ-Wert (95 %-KI) betrug -2,03 mg/dl (-2,21; -1,86) in der Gruppe unter Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat im Vergleich zu -2,17 mg/dl (-2,51; -1,84) in der Sevelamercarbonat-Gruppe; mit einem mittleren KQ-Wert für den Behandlungsunterschied von 0,14 mg/dl (95 %-KI für Unterschied: -0,24, 0,52). Dies entspricht in etwa mittleren Abnahmen von -0,66 mmol/l bzw. - 0,70 mmol/l in der Gruppe unter Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat und in der Sevelamer-Gruppe (Unterschied von 0,04 mmol/l).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bewerteten die Behandlungswirkung von Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat im Vergleich zum aktiven Kontrollarm (alle Behandlungen) und bestanden in der Veränderung des Serumferritins, der TSAT und der kumulativen Anwendung von intravenös verabreichtem Eisen und ESA bis Woche 52 (mediane Tagesdosis) von Studienbeginn bis Woche 52.

In der 4-wöchigen placebokontrollierten Phase war in der auf Placebo umgestellten Gruppe ein Anstieg des Serumphosphats (LS-Mittelwert [95 % KI] von der Baseline in Woche 52 bis Woche 56 von 1,86 mg/dl [1,57, 2,15]) zu verzeichnen sowie ein anhaltender Rückgang in der Gruppe, die weiterhin Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (-0,32 mg/dl [-0,61, -0,03]) erhielt. Der mittlere Behandlungsunterschied im KQ betrug -2,18 (95 %-KI für Unterschied: -2,59, -1,77), was signifikant war ($p < 0,0001$).

Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der sekundären Endpunkte in Studie 3

Parameter		Aktives Kontrollpräparat (N = 146) [a]	Basisches Eisen(III)-citrat- Hydrat (N = 281)
Serumferritin, ng/ml	Baseline Mittelwert (SD)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	Woche 52, Veränderung gegenüber Baseline		
	KQ-Mittelwert (SE)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	LS-Unterschied zu Placebo (SE)	-	273,92 (42,57)
	95 %-KI für Unterschied	-	190,22, 357,61
	p-Wert	-	< 0,0001 [b]
TSAT im Serum, %	Baseline Mittelwert (SD)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	Woche 52, Veränderung gegenüber Baseline		
	KQ-Mittelwert (SE)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	LS-Unterschied zu Placebo (SE)	-	9,33 (1,58)
	95 %-KI für Unterschied	-	6,22, 12,44
	p-Wert	-	< 0,0001 [b]
intravenöse Verabreichung von Eisen, mg/Tag	Mediane tägliche Aufnahme über 52 Wochen	3,83	1,87
	p-Wert	-	< 0,0001 [c]
intravenöse Verabreichung von ESA, Einheiten/Tag	Mediane tägliche Aufnahme über 52 Wochen	993,46	755,80
	p-Wert	-	0,0473 [c]

Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde eine sequenzielle hierarchische Prüfstrategie verwendet.

KI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

TSAT = Transferrinsättigung; ESA = Erythropoese-stimulierendes Mittel

[a] umfasst Calciumacetat, Sevelamercarbonat oder eine Kombination davon; [b] ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Studienbeginn als Kovariate; [c] zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummentest.

In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich in beiden Behandlungsarmen über einen Zeitraum von 52 Wochen eine Abnahme des Serumhämoglobins (siehe nachstehende Tabelle), die in dem Arm mit Basischen Eisen(III)-citrat-Hydrat geringer war.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Hämoglobinergebnisse in Studie 3

Parameter		Aktives Kontrollpräparat (N = 146) [a]	Basisches Eisen(III)- citrat-Hydrat (N = 281)
Serumhämoglobin, g/dl [b]	Baseline Mittelwert (SD)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	Woche 52, Veränderung gegenüber Baseline KQ-Mittelwert (SE)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	LS-Unterschied zu Placebo (SE)	-	0,30 (0,14),
	95 %-KI für Unterschied	-	0,02, 0,57
	p-Wert	-	0,034 [c]

KI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

[a] Calciumacetat, Sevelamercarbonat oder eine Kombination davon; [b] Werte können unter Verwendung eines Umrechnungsfaktors von 0,6206 auf mmol/l geschätzt werden; [c] ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert bei Studienbeginn als Kovariate

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Eisenmangelanämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) mit erhöhten Serumphosphatspiegeln gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

Nach oraler Verabreichung wird lösliches Eisen(III) durch Eisen(III)-Reduktase im Gastrointestinaltrakt zu Eisen(II) reduziert. Nach dem Transport durch die Enterozyten ins Blut zirkuliert oxidiertes Eisen(III) an das Plasmaprotein Transferrin gebunden. Es wird hauptsächlich in die Leber, die Milz und das Knochenmark verteilt und durch Einbindung in die roten Blutkörperchen verwertet.

Nicht resorbiertes Eisen aus Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat tritt im GI-Trakt in Wechselwirkung mit Phosphat und bildet einen Eisen(III)-citrat-Phosphatkomplex, einen unlöslichen Komplex, der im Stuhl ausgeschieden wird.

Nach der Resorption wird Citrat im Gewebe zu Bicarbonat umgewandelt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Zielorgan für die primäre Toxizität von Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat in Studien zur oralen Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden ist der Gastrointestinaltrakt. In einer 42-wöchigen Studie wurde bei mit Eisen(III)-citrat behandelten Hunden, der empfindlichsten Tierart, eine braune Pigmentierung beobachtet, die eine Eisenüberladung widerspiegelt und zu Leberschäden führt. Auf Grundlage der Körperoberfläche entspricht der Sicherheitsabstand, zwischen der Dosis ohne zu beobachtende unerwünschte Wirkungen (NOAEL) und der vorgeschlagenen maximalen humantherapeutischen Dosis von 200 mg/kg (12 g/Tag) 1,1.

Eisen(III)-citrat war weder im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) mutagen, noch im Chromosomenaberrationstest an Fibroblasten des Chinesischen Hamsters klastogen.

Daten aus Studien zur Kanzerogenität haben gezeigt, dass bei Mäusen und Ratten die intramuskuläre oder subkutane Verabreichung von Eisenverbindungen und Citronensäure nicht kanzerogen ist.

Das Potenzial von Basischem Eisen(III)-citrat-Hydrat, die Fortpflanzungsleistung zu beeinträchtigen oder fötale Missbildungen zu verursachen, wurde nicht untersucht.

6. PPHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Vorverkleisterte Stärke
Calciumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Gelborange S (E110)
Allurarot (E129)
Indigocarmin (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen der Flasche: 2 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), versiegelt mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen, einer Aluminiumfolie, hitzeversiegelt mit einer Polyethylenfolie, und zwei Kieselgelbeutel.

Jede Flasche enthält 200 Filmtabletten und ist in eine Kartonschachtel verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1923/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Patheon Frankreich
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xoanacyl 1 g Filmtabletten
Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (als Koordinationskomplex)

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 1 g Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (als Koordinationskomplex, der 210 mg Eisen enthält).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E110) und Allurarot (E129). Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

200 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Nicht kauen oder zerdrücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1923/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xoanacyl

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xoanacyl 1 g Filmtabletten
Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (als Koordinationskomplex)

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 1 g Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (als Koordinationskomplex, der 210 mg Eisen(III) enthält).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E110) und Allurarot (E129). Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

200 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Eingeben.
Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Nicht kauen oder zerdrücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen der Flasche: 2 Monate

Öffnungsdatum: __/__/__

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1923/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xoanacyl 1 g Filmtabletten

Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (als Koordinationskomplex)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xoanacyl und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xoanacyl beachten?
3. Wie ist Xoanacyl einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xoanacyl aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xoanacyl und wofür wird es angewendet?

Xoanacyl ist ein Arzneimittel, das durch Bindung von Phosphat wirkt und Eisen enthält. Es wird bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet, die einen hohen Phosphatspiegel im Blut und einen Eisenmangel aufweisen.

Patienten mit chronisch beeinträchtigter Nierenfunktion sind nicht in der Lage, Phosphat in ausreichendem Umfang aus ihrem Körper auszuschcheiden. Dies kann zu einem hohen Phosphatspiegel im Blut führen, was dazu führen kann, dass sich Calcium im Gewebe anreichert (Verkalkung). Dies kann Probleme wie rote Augen, juckende Haut und Knochenschmerzen verursachen.

Phosphat ist in vielen Lebensmitteln enthalten. Xoanacyl bindet im Verdauungstrakt (Magen und Darm) das aus der Nahrung aufgenommene Phosphat und verhindert, dass es ins Blut aufgenommen wird. Das an Xoanacyl gebundene Phosphat wird dann mit dem Stuhl aus dem Körper ausgeschieden.

Bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung kann der Eisenspiegel niedriger sein. Ein niedriger Eisenspiegel kann zu Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) führen. Xoanacyl versorgt den Körper mit Eisen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xoanacyl beachten?

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht Ihres Arztes eingeleitet werden.

Xoanacyl darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (als Koordinationskomplex) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie an einer schweren Magen- oder Darmerkrankung leiden;
- wenn Sie an Hämochromatose leiden, einer Erkrankung, bei der der Körper zu viel Eisen aus der Nahrung aufnimmt, oder wenn Sie an einer anderen Störung leiden, die mit der hohen Eisenaufnahme verbunden ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xoanacyl einnehmen, wenn Sie:

- eine Darmentzündung oder Magenblutung haben (siehe Abschnitt 2 „Xoanacyl darf nicht eingenommen werden“);
- andauernde schwere Magen- und Darmerkrankungen haben (siehe Abschnitt 2 „Xoanacyl darf nicht eingenommen werden“).

Kinder und Jugendliche

Xoanacyl darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden. Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Xoanacyl wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Anwendung von Xoanacyl zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die folgenden Arzneimittel sollten während der Behandlung mit Xoanacyl nicht eingenommen werden:

- Antazida wie Aluminiumhydroxid: Arzneimittel, die Aluminium enthalten und zur Verringerung des Säuregehalts im Magen angewendet werden.
- andere eisenhaltige Arzneimittel, die durch den Mund eingenommen werden.

Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise raten, diese Arzneimittel mindestens 2 Stunden vor oder nach Xoanacyl einzunehmen:

- Levothyroxin: ein Arzneimittel zur Behandlung von Hypothyreose (Schilddrüsenhormonmangel). Die Levothyroxin-Dosis muss möglicherweise während der Behandlung mit Xoanacyl angepasst werden.
- Ciprofloxacin, Levofloxacin, Doxycyclin, Cefdinir: Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Levodopa, Benserazid, Entacapon: Arzneimittel zur Behandlung von Parkinson.
- Captopril, Methyldopa: Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck.
- Penicillamin: Arzneimittel zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Morbus Wilson, Cystinurie, Bleivergiftung.
- Alendronat-Natrium, Calcium: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenschwund und zur Unterstützung des Wiederaufbaus von Knochen.
- Antazida wie Oxide, Hydroxide oder Salze von Magnesium und Calcium: Arzneimittel, die Calcium und Magnesium enthalten und zur Verringerung des Säuregehalts im Magen angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Es ist nicht bekannt, ob Xoanacyl Auswirkungen auf ungeborene Kinder hat. Die Anwendung von Xoanacyl während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Sie während der Behandlung schwanger werden, müssen Sie Ihren Arzt um Rat fragen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Xoanacyl in die Muttermilch übergeht. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bei der Anwendung dieses Arzneimittels Ihr Kind stillen möchten. Ihr Arzt wird Ihnen helfen, zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Xoanacyl verzichtet werden soll.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xoanacyl hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Xoanacyl enthält Gelborange S (E110) und Allurarot (E129).

Diese Hilfsstoffe können allergische Reaktionen hervorrufen.

3. Wie ist Xoanacyl einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Möglicherweise wurde Ihnen zur Vorbeugung hoher Phosphatspiegel in Ihrem Blut eine spezielle Ernährung verordnet. Wenn dies der Fall ist, müssen Sie diese spezielle Ernährung weiterhin einhalten, selbst wenn Sie Xoanacyl einnehmen.

Die Höchstdosis beträgt 12 Filmtabletten pro Tag.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt:

- Wenn Sie keine Dialyse erhalten: 1 Filmtablette dreimal täglich zusammen mit oder unmittelbar nach den täglichen Mahlzeiten.
- Wenn Sie eine Dialyse erhalten und noch kein Arzneimittel anwenden, das Ihren Phosphatspiegel senkt: 1 oder 2 Filmtabletten dreimal täglich, zusammen mit oder unmittelbar nach den täglichen Mahlzeiten.
- Wenn Sie eine Dialyse erhalten und bereits ein Arzneimittel einnehmen, das Ihren Phosphatspiegel senkt: 2 Filmtabletten dreimal täglich zusammen mit oder unmittelbar nach den täglichen Mahlzeiten.

Ihr Arzt kann die Anfangsdosis abhängig von Ihrem Eisen- und Phosphatspiegel im Blut verringern oder erhöhen. Ihr Arzt wird Ihren Eisen- und Ihren Phosphatspiegel regelmäßig überwachen. Diese Blutuntersuchungen sind möglicherweise Teil der aufgrund Ihrer Nierenerkrankung bei Ihnen durchgeführten Routineuntersuchungen.

Wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 1 Filmtablette dreimal täglich.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die Filmtabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser. Kauen oder zerdrücken Sie die Filmtabletten nicht, da Eisen zu einer Verfärbung des Mundes und der Zähne führen kann.

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viele Filmtabletten Sie bei jeder Mahlzeit einnehmen sollten.

Wenn Sie eine größere Menge von Xoanacyl eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Filmtabletten Xoanacyl eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an eine Giftnotrufzentrale.

Sie können sich krank fühlen, Durchfall, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen haben oder sich gereizt oder schläfrig fühlen. Möglicherweise muss Ihnen ein Arzt Arzneimittel verabreichen, um überschüssiges Eisen aus Ihrem Körper zu entfernen.

Ihr Blut weist möglicherweise zu niedrige Phosphatspiegel auf. Ein Arzt unterbricht möglicherweise Ihre Behandlung vorübergehend.

Wenn Sie die Einnahme von Xoanacyl vergessen haben

Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit mit einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xoanacyl abbrechen

Es ist wichtig, dass Sie Xoanacyl so lange einnehmen, wie Ihr Arzt das Arzneimittel verschrieben hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- verfärbter Stuhl

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen, Beschwerden und/oder aufgetriebener Bauch
- Übelkeit
- Verstopfung
- Verdauungsstörungen
- Blähungen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- niedriger Phosphatspiegel im Blut
- Blut im Stuhl
- Hämorrhoiden

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- hohe Eisenspiegel in den Bluttests

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xoanacyl aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen der Flasche innerhalb von 2 Monaten verbrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xoanacyl enthält

- Der Wirkstoff ist Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (als Koordinationskomplex). Jede Filmtablette enthält 1 g Basisches Eisen(III)-citrat-Hydrat (als Koordinationskomplex, der 210 mg Eisen enthält).
- Die sonstigen Bestandteile sind: vorverkleisterte Stärke und Calciumstearat im Tablettenkern und Hypromellose, Titandioxid (E171), Triacetin, Gelborange S (E110), Allurarot (E129) und Indigocarmin (E132) im Filmüberzug (siehe Abschnitt 2 „Xoanacyl enthält Gelborange S und Allurarot“).

Wie Xoanacyl aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind pfirsichfarben, oval (19 mm lang, 7,2 mm dick und 10 mm breit) mit der Prägung „KX52“ auf einer Seite.

Die Filmtabletten sind in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) verpackt, versiegelt mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, einer Aluminiumfolie, versiegelt mit einer Polyethylenfolie, und zwei Kieselgelbeuteln, die zum Schutz des Produkts vor Feuchtigkeit enthalten sind.

Jeder Karton enthält eine Flasche mit 200 Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frankreich

Hersteller

Patheon Frankreich
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.