

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χοanacyl 1 g επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 g κιτρικού σιδήρου (ως συμπλόκου που περιέχει 210 mg τρισθενούς σιδήρου).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,99mg sunset yellow FCF (E110) και 0,70mg allura red AC (E129).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροδακινί χρώματος, ωοειδούς σχήματος (μήκος 19mm, πάχος 7,2mm και πλάτος 10mm) με χαραγμένη την ένδειξη «KX52» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Χοanacyl ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ταυτόχρονης αύξησης φωσφόρου στον ορό και της ανεπάρκειας σιδήρου σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με νεφρικές νόσους.

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Χοanacyl είναι:

- ασθενείς με XNN οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση: 3 g την ημέρα
- ασθενείς με XNN οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και δεν λαμβάνουν ήδη δεσμευτή φωσφορικών: 3-6 g ημερησίως βάσει των παραμέτρων σιδήρου και των επιπέδων φωσφόρου στον ορό
- Ασθενείς με XNN που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν ήδη θεραπεία με δεσμευτές φωσφορικών και μεταβαίνουν σε Χοanacyl: 6 g την ημέρα

Το Χοanacyl πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τα γεύματα ή αμέσως μετά από αυτά. Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να διαμοιράζεται ισομερώς στα γεύματα της ημέρας, όπου είναι δυνατόν, και να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο ολόκληρο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Εάν η συνολική ημερήσια δόση δεν μπορεί να διαιρεθεί ισομερώς, ο μεγαλύτερος αριθμός επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων πρέπει να λαμβάνεται με το μεγαλύτερο γεύμα της ημέρας.

Η αποτελεσματικότητα του Xoanacyl δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και δεν μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου ή/και παράγοντα διέγερσης ερυθροποίησης (ESA) ανάλογα με την περίπτωση.

Κατά την έναρξη της χορήγησης του Xoanacyl θα πρέπει να διακοπεί κάθε άλλη από στόματος θεραπεία σιδήρου και δεσμευτών φωσφορικών. Ενδέχεται επίσης να απαιτείται μείωση ή διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να τηρούν τη χαμηλή σε φωσφορικά διατροφή που τους έχει συνταγογραφηθεί.

Τιτλοποίηση δόσης

Οι παράμετροι σιδήρου (π.χ. η αιμοσφαιρίνη, η φερριτίνη ορού και ο κορεσμός τρανσφερίνης (TSAT)), καθώς και οι συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται για 2 έως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την αλλαγή της δόσης του Xoanacyl, και περίπου κάθε 2-3 μήνες αφού σταθεροποιηθούν. Η δόση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί κατά 1 έως 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία την ημέρα ανά διαστήματα 2 έως 4 εβδομάδων, όπως απαιτείται για τη διατήρηση των παραμέτρων σιδήρου και του φωσφόρου ορού στα συνιστώμενα επίπεδα-στόχους, έως το μέγιστο όριο των 12 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων την ημέρα. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διπλή επίδραση του προϊόντος για την αποφυγή της υπερθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα διαθέσιμα δεδομένα για δόσεις υψηλότερες από 9 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία την ημέρα σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι περιορισμένα. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν πρέπει να χορηγούνται δόσεις που υπερβαίνουν τα 9 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία την ημέρα, εκτός εάν υπάρχει αυξημένη παρακολούθηση.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν προκληθεί υποφωσφαταιμία ή εάν η φερριτίνη ορού υπερβεί τα 700 ng/mL και/ή το ποσοστό TSAT το 40%. Μόλις οι τιμές επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με χαμηλότερη δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της ημέρας, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να μην την αναπληρώσουν στο επόμενο γεύμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.1).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Οι ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με τη χαμηλότερη δόση έναρξης, δηλαδή 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xoanacyl σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται, διότι ενδέχεται να προκαλέσουν αποχρωματισμό του στόματος και των δοντιών.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργές σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές·
- Αιμοχρωμάτωση και κάθε άλλη διαταραχή συσσώρευσης σιδήρου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση των παραμέτρων σιδήρου

Για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν απαιτείται τουλάχιστον τριμηνιαία παρακολούθηση των παραμέτρων αποθήκευσης σιδήρου στον ορό (φερριτίνη ορού και TSAT), ώστε να διασφαλίζεται επαρκής επίδραση και να αποφεύγεται η υπερφόρτωση σιδήρου που ενδέχεται να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία, όπως η μειωμένη οστική πυκνότητα.

Το Xoanacyl θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η φερριτίνη ορού υπερβαίνει τα 700 ng/mL και/ή το ποσοστό TSAT υπερβαίνει το 40%. Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να αναθεωρηθεί η θεραπεία χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου (συμπεριλαμβανομένης, κατά περίπτωση, της ταυτόχρονης χορήγησης σιδήρου ενδοφλεβίως).

Ενδέχεται να χρειαστεί ταυτόχρονη θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και ESA, ιδίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι δόσεις θα πρέπει να επιλέγονται προσεκτικά για την επίτευξη των κατάλληλων επιπέδων αιμοσφαιρίνης, λαμβάνοντας υπόψη τους στόχους που συνιστώνται για τα εν λόγω προϊόντα. Η ανάγκη για ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και ESA μπορεί να διαφέρει με την πάροδο του χρόνου.

Τα επίπεδα φερριτίνης ορού και TSAT αυξάνονται μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου· ως εκ τούτου, η αιμοληψία για τη μέτρηση των παραμέτρων αποθήκευσης σιδήρου θα πρέπει να πραγματοποιείται σε χρόνο που επιτρέπει την ορθή εκτίμηση των επιπέδων σιδήρου στον ασθενή μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου, λαμβάνοντας υπόψη το χρησιμοποιούμενο προϊόν, τη χορηγούμενη ποσότητα σιδήρου και τη συχνότητα χορήγησης, αλλά τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Xoanacyl δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα από στόματος σκευάσματα σιδήρου.

Παρακολούθηση των επιπέδων φωσφόρου στον ορό

Για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν απαιτείται τουλάχιστον τριμηνιαία παρακολούθηση του φωσφόρου στον ορό. Η χορήγηση του Xoanacyl θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση εμφάνισης υποφωσφαταιμίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Xoanacyl δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με άλλους δεσμευτές φωσφορικών.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και γαστρεντερική αιμορραγία

Η χορήγηση του Xoanacyl αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργές σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με ενεργή, συμπτωματική φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και πρόσφατη συμπτωματική γαστρεντερική αιμορραγία αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Το Xoanacyl θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους ασθενείς αυτούς μόνο μετά από

προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου και την παρακολούθηση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων μετά την έναρξη της θεραπείας, η οποία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών διάρροιας, κοιλιακού άλγους και ναυτίας, και η εμφάνισή τους θα πρέπει να παρακολουθείται (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Xoanacyl πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ενεργές, σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.3).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,99mg sunset yellow FCF (E110) και 0,70mg allura red AC (E129) τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργική αντίδραση.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Δεδομένου ότι το κιτρικό άλας είναι γνωστό ότι αυξάνει την απορρόφηση του αργιλίου, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xoanacyl θα πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση ενώσεων με βάση το αργίλιο (π.χ. αντιόξινα που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου).

Φαρμακευτικά προϊόντα με ειδικές συστάσεις για την ταυτόχρονη χρήση με Xoanacyl

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση σιδήρου στον γαστρεντερικό σωλήνα (GI)

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με το Xoanacyl και δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα, αλλά τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά τη λήψη του Xoanacyl:

- συμπληρώματα ασβεστίου,
- αντιόξινα με βάση το ασβέστιο και το μαγνήσιο (π.χ. που περιέχουν οξείδια, υδροξείδια ή άλατα μαγνησίου και ασβεστίου),

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με το Xoanacyl

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με το Xoanacyl και δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα, αλλά τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά τη λήψη του Xoanacyl:

- Λεβοθυροξίνη (θυροξίνη). Είναι γνωστό ότι τα σκευάσματα σιδήρου μειώνουν την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης και συνεπώς θα μπορούσε να μειωθεί η διαθεσιμότητα της. Η λειτουργία του θυρεοειδούς πρέπει να παρακολουθείται, ιδίως μετά την έναρξη της θεραπείας και την προσαρμογή της δόσης του Xoanacyl. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xoanacyl ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης λεβοθυροξίνης.
- Ορισμένα αντιπαρκινσονικά (λεβοντόπα, βενσεραζίδη, εντακαπόνη)·
- Καπτοπρίλη (αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης με ομάδα σουλφυδρυλίου)·
- Χηλικοί παράγοντες σιδήρου (π.χ. πενικιλλαμίνη)·
- Διφωσφονικά (π.χ. νατριούχος αλενδρονάτη)·
- Μεθυλντόπα (αγωνιστής των αλφα-2-αδρενεργικών υποδοχέων)·
- Ορισμένα αντιβιοτικά: τετρακυκλίνες (π.χ. δοξυκυκλίνη), κεφδινίρη, φθοριοκινολόνες (π.χ. σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη). Στις μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς άνδρες και γυναίκες, το Xoanacyl μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της ταυτόχρονα χορηγούμενης

σιπροφλοξασίνης (όπως προέκυψε από τη μέτρηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη [AUC]) κατά περίπου 45 %. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση κατά τη λήψη του Xoanacyl και της σιπροφλοξασίνης με διαφορά 2 ωρών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του συμπλόκου κιτρικού άλατος και σιδήρου σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Xoanacyl δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου/οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Xoanacyl λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την πιθανή επίδραση του Xoanacyl στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Xoanacyl δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με XNN που έλαβαν θεραπεία με το Xoanacyl ήταν διάρροια και κόπρανα αποχρωματισμένα οι οποίες εμφανίστηκαν στο 20,2% και στο 19,5% των ασθενών, αντίστοιχα.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται βάσει κλινικών μελετών σε ασθενείς με XNN (N = 858) παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά SOC (κατηγορία οργάνων συστήματος) και ανά συχνότητα, με τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια να αναφέρεται πρώτη. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών στις οποίες το Xoanacyl χορηγήθηκε σε ασθενείς με XNN.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
--	-------------	--------	------------	-----------------------

βάση δεδομένων MedDRA				
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			Υποφωσφαταιμία	Υπερφόρτωση σιδήρου
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια, αποχρωματισμένα κόπρανα	Κοιλιακό άλγος/δυσφορία/διόγκωση, ναυτία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός	Αιματοχεσία, αιμορροΐδες	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν στην κατηγορία οργάνων συστήματος «γαστρεντερικές διαταραχές» (42,1%), συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών (2,7%) και περιστατικών που οδήγησαν σε διακοπή της χρήσης του φαρμάκου (5,9%). Στις σοβαρές γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονταν διάρροια (1,3%), κοιλιακό άλγος (0,6%) και ναυτία (0,1%). Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας αναφέρθηκαν συχνότερα λόγω διάρροιας (3,4%).

Υπερφόρτωση σιδήρου

Με τη χρήση του Xoanacyl έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τιμές φερριτίνης και TSAT που υπερβαίνουν τα μέγιστα όρια ασφαλείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία σιδήρου είναι επικίνδυνη και απαιτεί άμεση προσοχή. Τα συμπτώματα της οξείας υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν έμετο, διάρροια, κοιλιακό άλγος, ευερεθιστότητα και υπνηλία. Εάν είναι γνωστό ή υπάρχουν υπόνοιες τυχαίας ή εσκεμμένης υπερδοσολογίας Xoanacyl, θα πρέπει να αναζητηθεί αμέσως ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να ληφθούν υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα που να αντανakλούν τη βέλτιστη καθιερωμένη θεραπεία και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης χηλικού παράγοντα σιδήρου, όπως η δεσφερριόξαμίνη.

Η υπερδοσολογία Xoanacyl μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποφωσφαταιμία, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει ναυτία και κεφαλαλγία και θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με τη συνήθη κλινική πρακτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Όλα τα άλλα θεραπευτικά προϊόντα· φάρμακα για τη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας και της υπερφωσφαταιμίας, κωδικός ATC: V03AE08

Μηχανισμός δράσης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ως δραστική ουσία σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου, το οποίο προορίζεται ειδικά να έχει μεγάλο εμβαδόν επιφάνειας και καθορισμένη γραμμομοριακή αναλογία σιδήρου-κιτρικού άλατος. Το μεγάλο εμβαδόν επιφάνειας του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου επηρεάζει τη διαλυτότητα του τρισθενούς σιδήρου σε φυσιολογικά επίπεδα pH και επιτρέπει την απορρόφηση μέρους του τρισθενούς σιδήρου και τη μεταφορά του στην οδό μεταβολισμού.

Το σύμπλοκο κιτρικού άλατος και σιδήρου έχει διπλό μηχανισμό δράσης: αποτελεί, αφενός, πηγή σιδήρου και σχετίζεται, αφετέρου, με τη μείωση της απορρόφησης του φωσφόρου. Ο διπλός μηχανισμός δράσης έχει ως αποτέλεσμα την άμεση επίδραση στη μείωση του βιολογικά δραστικού άθικτου αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 23 (iFGF-23).

Μετά τη χορήγηση από στόματος, ο διαλυτός τρισθενής σίδηρος μετατρέπεται σε δισθενής με αναγωγή του σιδήρου στον γαστρεντερικό σωλήνα (GI). Μετά τη μεταφορά μέσω των εντεροκυττάρων στο αίμα, ο οξειδωμένος τρισθενής σίδηρος μεταφέρεται δεσμευμένος στην τρανσφερίνη, την πρωτεΐνη του πλάσματος, και μπορεί να ενσωματωθεί στην αιμοσφαιρίνη.

Το μη απορροφούμενο μέρος του συμπλόκου αντιδρά με τον φώσφορο που προσλαμβάνεται από τη διατροφή στο GI και προκαλεί την κατακρήμνιση φωσφορικού άλατος υπό μορφή συμπλόκου κιτρικού σιδήρου. Η ένωση αυτή είναι αδιάλυτη και αποβάλλεται με τα κόπρανα, μειώνεται η ποσότητα φωσφορικών που απορροφάται από το GI. Με τη δέσμευση των φωσφορικών στο GI και τη μείωση της απορρόφησης, το σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου μειώνει τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό. Μετά την απορρόφηση, το κιτρικό άλας μετατρέπεται σε διττανθρακικό από τους ιστούς.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Έχουν διεξαχθεί τρεις βασικές κλινικές μελέτες για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου στη θεραπεία της ταυτόχρονης ανεπάρκειας σιδήρου και αυξημένων επιπέδου φωσφόρου στον ορό σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Δύο μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με XNN οι οποίοι δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (NDD) και μία μελέτη σε ασθενείς με XNN οι οποίοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (DD).

Μελέτη 1 (KRX-0502-204)

Συνολικά 149 ασθενείς NDD XNN με σιδηροπενική αναιμία [αιμοσφαιρίνη > 9,0 και < 12,0 g/dL (> 5,6 και < 7,5 mmol/L), φερριτίνη ορού ≤ 300 ng/mL, κορεσμός τρανσφερίνης (TSAT) ≤ 30%, φερριτίνη ορού ≤ 300 ng/mL] και αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό [≥ 4 και < 6 mg/dL ($\geq 1,3$ και < 1,9 mmol/L)] τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου (N=75) είτε εικονικό φάρμακο (N=74). Η δόση έναρξης ήταν 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία/ημέρα με τιτλοποίηση της δόσης με βάση τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό· η μέγιστη δόση ήταν 12 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία/ημέρα.

Το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη βαθμολογία TSAT από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 12 και η μεταβολή στον φώσφορο στον ορό από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 12. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη μεταβολή στη φερριτίνη ορού, την αιμοσφαιρίνη και τον άθικτο αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών-23 (iFGF-23) από τις αρχικές τιμές έως την Εβδομάδα 12.

Κατά την έναρξη της μελέτης, το 20,3%, το 52,7% και το 25,7% των συμμετεχόντων είχαν XNN σταδίου 3, 4 και 5, αντιστοίχως. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 65,1 έτη (εύρος από 21 έως 88 έτη, 56,1% ≥ 65 έτη), με την πλειονότητα των συμμετεχόντων να είναι Καυκάσιοι (77,7%) και γυναίκες (64,9%). Η μέση ημερήσια δόση του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου ήταν 5,1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία/ημέρα.

Τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που σχετίζονται με την ομοιόσταση σιδήρου και φωσφόρου συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Μελέτη 1 — Σύνοψη των αποτελεσμάτων από τα κύρια και βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Παράμετρος		Εικονικό φάρμακο (N=69)	Σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου (N = 72)
TSAT ορού, %	Αρχική τιμή Μέση τιμή (TA, τυπική απόκλιση)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	Εβδομάδα 12, μεταβολή από την αρχική τιμή Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE)	-	11,3 (1,70)
	ΔΕ 95% στη διαφορά		8,0, 14,7
	Τιμή p	-	< 0,001 ^a
Φώσφορος ορού, mg/dL [a]	Αρχική τιμή Μέση τιμή (TA, τυπική απόκλιση)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	Εβδομάδα 12, μεταβολή από την αρχική τιμή Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE)	-	-0,5 (0,10)
	ΔΕ 95% στη διαφορά		-0,7, -0,3
	Τιμή p	-	< 0,001 ^a
Φερριτίνη στον ορό, ng/mL	Αρχική τιμή Μέση τιμή (TA, τυπική απόκλιση)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	Εβδομάδα 12, μεταβολή από την αρχική τιμή Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE)	-	77,5 (10,83)
	ΔΕ 95% στη διαφορά		56,2, 98,7
	Τιμή p	-	< 0,001 ^a
Αιμοσφαιρίνη, g/dL [b]	Αρχική τιμή Μέση τιμή (TA, τυπική απόκλιση)	10,6 (1,07)	10,5 (0,81)
	Εβδομάδα 12, μεταβολή από την αρχική τιμή Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα)	-0,2 (0,10)	0,4 (0,10)
	Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE)	-	0,6 (0,14)
	95 % ΔΕ στη διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο		0,4, 0,9
	Τιμή p	-	< 0,001 ^a
iFGF-23, pg/mL	Αρχική τιμή		

Μέση τιμή (ΤΑ, τυπική απόκλιση)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
Εβδομάδα 12, μεταβολή από την αρχική τιμή		
Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE)	-	-125 (52,42)
ΔΕ 95% στη διαφορά		-220, -21,7
Τιμή p	-	0,017 [γ]

Για τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκε στρατηγική διαδοχικών ιεραρχικών δοκιμών.

ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, iFGF-23=άθικτος αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών-23, ΤΑ=τυπική απόκλιση, SE=τυπικό σφάλμα, TSAT=κορεσμός τρανσφερίνης.

[α] οι τιμές μπορούν να εκτιμηθούν σε mmol/L με τη χρήση συντελεστή μετατροπής 0,3229· [β] οι τιμές μπορούν να εκτιμηθούν σε mmol/L με τη χρήση συντελεστή μετατροπής 0,6206· [γ] το μοντέλο ANCOVA, με τη θεραπεία ως σταθερή επίδραση και την αρχική τιμή ως συμεταβλητή.

Μελέτη 2 (KRX-0502-306)

Εντάχθηκαν ασθενείς με NDD XNN και σιδηροπενική αναιμία [αιμοσφαιρίνη $\geq 9,0$ και $\leq 11,5$ g/dL ($\geq 5,6$ και $\leq 7,1$ mmol/L), φερριτίνη στον ορό ≤ 200 ng/mL και TSAT ≤ 25 %] με φώσφορο στον ορό $\geq 3,5$ mg/dL ($\geq 1,1$ mmol/L). Συνολικά 234 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου (N=117) είτε εικονικό φάρμακο (N=117) για 16 εβδομάδες, με δόση έναρξης 3 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων/ημέρα, η οποία στη συνέχεια τιτλοποιήθηκε βάσει των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, με μέγιστη δόση των 12 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων/ημέρα. Κατά την εβδομάδα 16, οι συμμετέχοντες μπορούσαν να εισέλθουν σε φάση παράτασης 8 εβδομάδων κατά την οποία όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου σε δόση 3 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων/ημέρα, η οποία μπορούσε να τιτλοποιηθεί με βάση την κλινική ανταπόκριση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης όσον αφορά την αιμοσφαιρίνη, που ορίζεται ως το ποσοστό ασθενών με αύξηση $\geq 1,0$ g/dL (0,62 mmol/L) σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης 16 εβδομάδων. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλαμβάνονταν τόσο οι παράμετροι σιδήρου όσο και οι παράμετροι φωσφόρου: μεταβολή της αιμοσφαιρίνης, του TSAT, της φερριτίνης στον ορό από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 16, το ποσοστό των ατόμων με παρατεταμένη ανταπόκριση της αιμοσφαιρίνης [μέση μεταβολή $\geq 0,75$ g/dL (0,47 mmol/L) εντός οποιουδήποτε χρονικού διαστήματος 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης διάρκειας 16 εβδομάδων, με την προϋπόθεση ότι επιτεύχθηκε επίσης μεταβολή $\geq 1,0$ g/dL (0,62 mmol/L) κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος] και μεταβολή του φωσφόρου στον ορό από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 16.

Κατά την έναρξη της μελέτης, το 48,1 %, το 42,1 % και το 9,9 % των συμμετεχόντων είχαν XNN σταδίου 3, 4 και 5, αντιστοίχως. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 65,4 έτη (εύρος 26 έως 93 έτη, 58,8% ≥ 65 έτη), με την πλειονότητα των συμμετεχόντων να είναι Καυκάσιοι (68,7%) και γυναίκες (63,1%). Η μέση ημερήσια δόση του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου ήταν 5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία/ημέρα.

Τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 3: Σύνοψη των αποτελεσμάτων σχετικά με τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης 2

Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο (N = 115)	Σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου (N = 117)
------------	----------------------------	-------------------------------------

Ανταπόκριση στην αιμοσφαιρίνη, %	Κατά τη διάρκεια τυχαιοποιημένης περιόδου % των συμμετεχόντων Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%) Τιμή p	19,1 - -	52,1 33,0 (21,4, 44,6) < 0,001 [γ]
Διατήρηση της ανταπόκρισης στην αιμοσφαιρίνη, %	Κατά τη διάρκεια τυχαιοποιημένης περιόδου % των συμμετεχόντων Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%) Τιμή p	14,8 - -	48,7 33,9 (22,8, 45,1) < 0,001 [γ]
Αιμοσφαιρίνη, g/dL [α]	Αρχική τιμή Μέση τιμή (ΤΑ, τυπική απόκλιση) Εβδομάδα 16, μεταβολή από την αρχική τιμή Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα) Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE) ΔΕ 95% στη διαφορά Τιμή p	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 [δ]
TSAT, %	Αρχική τιμή Μέση τιμή (ΤΑ, τυπική απόκλιση) Εβδομάδα 16, μεταβολή από την αρχική τιμή Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα) Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE) ΔΕ 95% στη διαφορά Τιμή p	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 [δ]
Φερριτίνη στον ορό, ng/mL	Αρχική τιμή Μέση τιμή (ΤΑ, τυπική απόκλιση) Εβδομάδα 16, μεταβολή από την αρχική τιμή Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα) Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE) ΔΕ 95% στη διαφορά Τιμή p	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 [δ]
Φώσφορος στον ορό, mg/dL [β]	Αρχική τιμή Μέση τιμή (ΤΑ, τυπική απόκλιση) Εβδομάδα 16, μεταβολή από την αρχική τιμή Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα) Διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE) ΔΕ 95% στη διαφορά	4,12 (0,68) -0,22 (0,07) - -	4,23 (0,91) -0,43 (0,06) -0,21 (0,09) -0,39, -0,03

	Τιμή p	-	0,020 [δ]
--	--------	---	-----------

Για τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκε στρατηγική διαδοχικών ιεραρχικών δοκιμών.

ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, ΤΑ=τυπική απόκλιση, SE=τυπικό σφάλμα, TSAT=κορεσμός τρανσφερίνης.

[α] Οι τιμές μπορούν να εκτιμηθούν σε mmol/L με τη χρήση συντελεστή μετατροπής 0,6206· [β] οι τιμές μπορούν να εκτιμηθούν σε mmol/L με τη χρήση συντελεστή μετατροπής 0,3229 [γ] αμφίπλευρος στατιστικός έλεγχος του χ^2 [δ] μέθοδος επαναλαμβανόμενων μετρήσεων μεικτού μοντέλου με τις συνθήκες της θεραπείας, αρχική τιμή, εβδομάδα μετά την έναρξη, και αλληλεπιδράσεις ανά εβδομάδα θεραπείας μετά την έναρξη.

Μελέτη 3 (KRX-0502-304)

Η μελέτη αυτή ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό μάρτυρα μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση διάρκειας 4 εβδομάδων. Συμμετείχαν ασθενείς DD με XNN (αιμοκάθαρση 3 φορές την εβδομάδα ή περιτοναϊκή κάθαρση) με αυξημένα επίπεδα φωσφόρου [φώσφορος στον ορό $\geq 6,0$ mg/dL $\geq (1,9$ mmol/L) μετά από διακοπή από τους υφιστάμενους δεσμευτές φωσφορικών], φερριτίνης < 1000 ng/mL και TSAT < 50 %. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (N=441) προκειμένου να λάβουν είτε σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου (N=292) είτε δραστικό μάρτυρα (N=149) σε αναλογία 2:1. Η ομάδα του δραστικού μάρτυρα έλαβε οξικό ασβέστιο, ανθρακική σεβελαμέρη, ή συνδυασμό αυτών σε αρχική δόση που ήταν η τελευταία δόση που είχαν λάβει πριν από την έναρξη της περιόδου ανάπαυλας, ή παρέμειναν στον ίδιο δεσμευτή φωσφορικών, σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης και κατά την επιλογή του ερευνητή. Οι συμμετέχοντες μπορούσαν να συνεχίσουν να λαμβάνουν σίδηρο ενδοφλεβίως και παράγοντες διέγερσης ερυθροποιητίνης, όπως απαιτείται κλινικά. Κατά την έναρξη της μελέτης, ποσοστό 61% (265/438) και 82% (359/438) του πληθυσμού της μελέτης λάμβανε ενδοφλεβίως σίδηρο και παράγοντες διέγερσης ερυθροποιητίνης, αντίστοιχα. Στην ομάδα του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου χορηγούνταν 6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία την ημέρα και η δόση τιτλοποιήθηκε με βάση τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό, με μέγιστη δόση των 12 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ανά ημέρα. Στο τέλος της ελεγχόμενης με δραστικό μάρτυρα φάσης διάρκειας 52 εβδομάδων, οι συμμετέχοντες που είχαν λάβει σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου τυχαιοποιήθηκαν ώστε είτε να συνεχίσουν να λαμβάνουν σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου είτε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο για επιπλέον 4 εβδομάδες.

Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων DD XNN στη μελέτη ήταν 54,4 έτη (εύρος από 19 έως 90 έτη, 20,5% ≥ 65 έτη). Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν Αφροαμερικανοί/μαύροι (53,0 %) και άνδρες (61,2 %). Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με δραστικό μάρτυρα περιόδου 52 εβδομάδων, η μέση ημερήσια δόση του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου ήταν 8,8 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία/ημέρα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας αξιολόγησε τη μεταβολή του φωσφόρου στον ορό από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 12 για την ομάδα του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες ασθενείς που έλαβαν ανθρακική σεβελαμέρη ως μοναδικό παράγοντα στο σκέλος ελέγχου δραστικού μάρτυρα (N=78). Η μέση τιμή LS (ΔΕ 95%) ήταν -2,03 mg/dL (-2,21, -1,86) στην ομάδα του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου σε σύγκριση με -2,17 mg/dL (-2,51, -1,84) στην ομάδα της ανθρακικής σεβελαμέρης, με μέση τιμή LS για τη θεραπευτική διαφορά της τάξης των 0,14 mg/dL (ΔΕ 95% στη διαφορά: -0,24, 0,52). Αυτό ισοδυναμεί με μέση μείωση κατά -0,66 και -0,70 mmol/L περίπου στην ομάδα του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου και στην ομάδα σεβελαμέρης, αντίστοιχως (διαφορά 0,04 mmol/L).

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, τα οποία αξιολόγησαν τη θεραπευτική επίδραση του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου σε σχέση με το σκέλος ελέγχου δραστικού μάρτυρα (όλες οι θεραπείες), ήταν η μεταβολή της φερριτίνης στον ορό και του TSAT από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 52 και η αθροιστική χρήση ενδοφλέβιου σιδήρου και ESA (διάμεση ημερήσια δόση) έως την Εβδομάδα 52.

Κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση διάρκειας 4 εβδομάδων, σημειώθηκε αύξηση του φωσφόρου στον ορό κατά 1,86 mg/dL (1,57, 2,15) στην ομάδα των ασθενών που αντικατέστησαν τη θεραπεία τους με εικονικό φάρμακο [μέση τιμή LS (ΔΕ 95 %)] από την τιμή έναρξης την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 56. Επίσης, σημειώθηκε συνεχιζόμενη μείωση στην ομάδα που συνέχισε να λαμβάνει το σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου [-0,32 mg/dL (-0.61, -0.03)]. Η μέση θεραπευτική διαφορά LS ήταν -2,18 (ΔΕ 95% στη διαφορά: -2,59, -1,77) και ήταν σημαντική ($p < 0,0001$).

Τα αποτελέσματα σχετικά με τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4: Περίληψη των αποτελεσμάτων σχετικά με τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στη μελέτη 3

Παράμετρος		Δραστικός μάρτυρας (N = 146) [α]	Σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου (N = 281)
Φερριτίνη στον ορό, ng/mL	Αρχική τιμή	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	Μέση τιμή (TA, τυπική απόκλιση)		
	Εβδομάδα 52, μεταβολή από την αρχική τιμή		
	Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	Διαφορά LS σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE)	-	273,92 (42,57)
TSAT ορού, %	ΔΕ 95% στη διαφορά	-	190,22, 357,61
	Τιμή p	-	< 0,0001 [β]
Ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου, mg/ημέρα	Αρχική τιμή	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	Μέση τιμή (TA, τυπική απόκλιση)		
	Εβδομάδα 52, μεταβολή από την αρχική τιμή		
	Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	Διαφορά LS σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE)	-	9,33 (1,58)
Ενδοφλέβια χορήγηση ESA, μονάδες/ημέρα	ΔΕ 95% στη διαφορά	-	6,22, 12,44
	Τιμή p	-	< 0,0001 [β]
Ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου, mg/ημέρα	Διάμεση ημερήσια πρόσληψη σε διάστημα 52 εβδομάδων	3,83	1,87
	Τιμή p	-	< 0,0001 [γ]
Ενδοφλέβια χορήγηση ESA, μονάδες/ημέρα	Διάμεση ημερήσια πρόσληψη σε διάστημα 52 εβδομάδων	993,46	755,80
	Τιμή p	-	0,0473 [γ]

Για τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκε στρατηγική διαδοχικών ιεραρχικών δοκιμών.

ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, TA=τυπική απόκλιση, SE=τυπικό σφάλμα, TSAT=κορεσμός τρανσφερίνης, ESA=παράγοντας διέγερσης της ερυθροποιητίνης
[α] Περιλαμβάνει οξικό ασβέστιο, ανθρακική σεβελαμέρη ή συνδυασμό αυτών· [β] μοντέλο ANCOVA με τη θεραπεία ως σταθερή επίδραση και την αρχική τιμή μελέτης ως συμμεταβλητή· [γ] αμφίπλευρος έλεγχος άθροισης βαθμών του Wilcoxon Rank Sum Test.

Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης στον ορό σε διάστημα 52 εβδομάδων και στα δύο σκέλη θεραπείας (βλ. πίνακα παρακάτω), η οποία ήταν μικρότερη στο σκέλος του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου.

Πίνακας 5: Περίληψη των αποτελεσμάτων της αιμοσφαιρίνης στη μελέτη 3

Παράμετρος		Δραστικός μάρτυρας (N = 146) [α]	Σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου (N = 281)
Αιμοσφαιρίνη στον ορό, g/dL [β]	Αρχική τιμή		
	Μέση τιμή (TA, τυπική απόκλιση)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	Εβδομάδα 52, μεταβολή από την αρχική τιμή		
	Μέση τιμή LS (SE, τυπικό σφάλμα)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	Διαφορά LS σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (SE)	-	0,30 (0,14).
	ΔΕ 95% στη διαφορά	-	0,02, 0,57
	Τιμή p	-	0,034 [γ]

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης· TA = τυπική απόκλιση· SE = τυπικό σφάλμα

[α] περιλαμβάνει οξικό ασβέστιο, ανθρακική σεβελαμέρη ή συνδυασμό αυτών· [β] οι τιμές μπορούν να εκτιμηθούν σε mmol/L με τη χρήση συντελεστή μετατροπής 0,6206· [γ] μοντέλο ANCOVA με τη θεραπεία ως σταθερή επίδραση και την αρχική τιμή της μελέτης ως συμμεταβλητή

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) με αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες.

Μετά τη χορήγηση από στόματος, ο διαλυτός τρισθενής σίδηρος μετατρέπεται σε δισθενής με αναγωγή του σιδήρου στον γαστρεντερικό σωλήνα (GI). Μετά τη μεταφορά μέσω των εντεροκυττάρων στο αίμα, ο οξειδωμένος σίδηρος κυκλοφορεί δεσμευμένος στην τρανσφερίνη, την πρωτεΐνη του πλάσματος. Διανέμεται κυρίως στο ήπαρ, στον σπλήνα, στον μυελό των οστών και χρησιμοποιείται μέσω της ενσωμάτωσής του στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Ο μη απορροφημένος σίδηρος από το σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου αλληλεπιδρά με τα φωσφορικά στον GI σωλήνα και σχηματίζει ένα σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου, ένα αδιάλυτο σύμπλοκο που αποβάλλεται στα κόπρανα.

Μετά την απορρόφηση, το κιτρικό άλας μετατρέπεται σε διττανθρακικό από τους ιστούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το όργανο-στόχος για την αρχική τοξικότητα του συμπλόκου κιτρικού σιδήρου σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από στόματος σε αρουραίους και σκύλους είναι ο γαστρεντερικός σωλήνας. Σε μια μελέτη διάρκειας 42 εβδομάδων, παρατηρήθηκε καφετιά χρώση σε σκύλους (το πιο ευαίσθητο είδος) που έλαβαν θεραπεία με κιτρικό σίδηρο, η οποία αντικατοπτρίζει υπερφόρτωση σιδήρου και προκάλεσε ηπατική βλάβη. Το περιθώριο ασφάλειας στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την προτεινόμενη μέγιστη θεραπευτική δόση των 200 mg/kg (12 g/ημέρα) για τον άνθρωπο αντιστοιχεί σε 1,1 με βάση την επιφάνεια του σώματος.

Το σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δράση στη δοκιμασία αντίστροφων μεταλλάξεων (δοκιμασία Ames) ούτε κλαστογόνο δράση στη δοκιμή χρωμοσωμικών εκτροπών στους ινοβλάστες κινεζικών κρινητών.

Τα δεδομένα από μελέτες καρκινογένεσης έχουν δείξει ότι οι ενώσεις σιδήρου και το κιτρικό οξύ δεν είναι καρκινογόνες σε ποντικούς και αρουραίους όταν χορηγούνται ενδομυϊκά ή υποδόρια.

Δεν έχει αξιολογηθεί η πιθανότητα το σύμπλοκο κιτρικού σιδήρου να επηρεάσει αρνητικά την αναπαραγωγική ικανότητα ή να προκαλέσει δυσμορφία στο έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Άμυλο, προζελατινοποιημένο
Στεατικό ασβέστιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τριακετίνη
Χρωστική sunset yellow FCF (E110)
Allura red AC (E129)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 2 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτά πώματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, φύλλο αλουμινίου θερμοσφραγιζόμενο με επένδυση από πολυαιθυλένιο και δύο φακελίσκους πυριτικής πηκτής (σιλικατζέλ).
Κάθε φιάλη περιέχει 200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και είναι συσκευασμένη σε κουτί από χαρτόνι.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1923/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χοanacyl 1 g επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
κιτρικός σίδηρος (ως σύμπλοκο)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 g κιτρικού σιδήρου (ως σύμπλοκο, που περιέχει 210 mg τρισθενούς σιδήρου).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει sunset yellow FCF (E110) και allura red AC (E129). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Μην μασάτε ή σπάτε τα δισκία.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1923/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xoanacyl

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χοanacyl 1 g επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
κιτρικός σίδηρος (ως σύμπλοκο)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 g κιτρικού σιδήρου (ως σύμπλοκο που περιέχει 210 mg τρισθενούς σιδήρου).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει sunset yellow FCF (E110) και allura red AC (E129). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Μην μασάτε ή σπάτε τα δισκία.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 2 μήνες

Ημερομηνία ανοίγματος: __/__/__

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1923/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Β.ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Χοanacyl 1 g επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία κιτρικός σίδηρος (ως σύμπλοκο)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Χοanacyl και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Χοanacyl
3. Πώς να πάρετε το Χοanacyl
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Χοanacyl
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Χοanacyl και ποια είναι η χρήση του

Το Χοanacyl είναι ένα φάρμακο που περιέχει σίδηρο και δρα δεσμεύοντας φώσφορο. Χορηγείται σε ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία που έχουν υψηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα και έλλειψη σιδήρου.

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία δεν μπορούν να αποβάλλουν επαρκώς τον φώσφορο από τον οργανισμό τους. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν συσσώρευση ασβεστίου στους ιστούς (ασβεστοποίηση), προκαλώντας συμπτώματα όπως ερυθρότητα των ματιών, κνησμό στο δέρμα και πόνο στα οστά.

Ο φωσφόρος υπάρχει σε πολλά τρόφιμα. Το Χοanacyl δεσμεύει τον φώσφορο που προσλαμβάνεται από τις τροφές στον πεπτικό σωλήνα (στομάχι και έντερα), αποτρέποντας κατ' αυτόν τον τρόπο την απορρόφησή του από το αίμα. Ο φώσφορος που δεσμεύεται από το Χοanacyl αποβάλλεται εν συνεχεία από τον οργανισμό μέσω των περιττωμάτων.

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να έχουν χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου. Τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου μπορούν να προκαλέσουν αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων). Το Χοanacyl παρέχει σίδηρο στον οργανισμό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Χοanacyl

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη του γιατρού σας.

Μην πάρετε το Χοanacyl

- σε περίπτωση αλλεργίας στον κιτρικό σίδηρο (ως σύμπλοκο) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από σοβαρή νόσο του στομάχου ή του εντέρου.

- εάν πάσχετε από αιμοχρωμάτωση, μια πάθηση η οποία προκαλεί υπερβολική απορρόφηση του σιδήρου των τροφών από τον οργανισμό, ή οποιαδήποτε άλλη διαταραχή που σχετίζεται με την απορρόφηση μεγάλης ποσότητας σιδήρου.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xoanacyl εάν πάσχετε από:

- εντερική φλεγμονή ή αιμορραγία του στομάχου (βλ. παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Xoanacyl»),
- υφιστάμενη σοβαρή νόσο του στομάχου και του εντέρου (βλ. παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Xoanacyl»).

Παιδιά και έφηβοι

Μην δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xoanacyl δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Xoanacyl

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν πρέπει να πάρετε τα ακόλουθα φάρμακα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xoanacyl:

- φάρμακα που περιέχουν αργίλιο και χρησιμοποιούνται για τη μείωση της οξύτητας στο στομάχι σας: αντιόξινα όπως το υδροξείδιο του αργιλίου·
- άλλα φάρμακα που περιέχουν σίδηρο και λαμβάνονται από το στόμα.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να λαμβάνετε τα φάρμακα αυτά τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά το Xoanacyl

- φάρμακο για τη θεραπεία του υποθυρεοειδισμού (έλλειψη θυρεοειδικής ορμόνης): λεβοθυροξίνη. Η δόση λεβοθυροξίνης ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή κατά τη θεραπεία με Xoanacyl·
- αντιβιοτικά φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων: σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, δοξκυκλίνη, κεφδινίρη·
- φάρμακα για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον: λεβοντόπα, βενσεραζίδη, εντακαπόνη·
- φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης: καπτοπρίλη, μεθυλντόπα·
- φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου του Wilson, της κυστινουρίας, της δηλητηρίασης από μόλυβδο: πενικιλλαμίνη·
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οστικής απώλειας και συμβάλλουν στην αποκατάσταση των οστών: αλενδρονάτη νατρίου, ασβέστιο·
- φάρμακα που περιέχουν ασβέστιο και μαγνήσιο και χρησιμοποιούνται για τη μείωση της οξύτητας του στομάχου σας: αντιόξινα, όπως οξείδια, υδροξείδια ή άλατα μαγνησίου και ασβεστίου.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Δεν είναι γνωστό εάν το Xoanacyl επηρεάζει τα αγέννητα μωρά. Το Xoanacyl δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Εάν είστε σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Xoanacyl περνά στο μητρικό γάλα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να θηλάζετε το βρέφος σας όταν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή θα διακόψετε τη θεραπεία με Xoanacyl.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Xoanacyl δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Xoanacyl περιέχει sunset yellow FCF (E110) και allura red AC (E129)

Τα έκδοχα αυτά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς να πάρετε το Xoanacyl

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενδέχεται να σας έχουν συμβουλευτεί να ακολουθείτε ειδική διατροφή για την αποτροπή της αύξησης του φωσφόρου στο αίμα σας σε υψηλά επίπεδα. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε την ειδική διατροφή ακόμα και αν παίρνετε Xoanacyl.

Η μέγιστη δόση είναι 12 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι:

- Εάν δεν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση: 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο τρεις φορές την ημέρα, μαζί με τα κύρια γεύματα της ημέρας ή αμέσως μετά·
- Εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση και δεν λαμβάνετε ήδη φάρμακο που μειώνει τα επίπεδα φωσφόρου: 1 ή 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τρεις φορές την ημέρα μαζί με τα κύρια γεύματα της ημέρας ή αμέσως μετά·
- Εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση και λαμβάνετε ήδη φάρμακο που μειώνει τα επίπεδα φωσφόρου σας: 2 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο τρεις φορές την ημέρα, μαζί με τα κύρια γεύματα της ημέρας ή αμέσως μετά.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει τη δόση έναρξης, ανάλογα με τα επίπεδα σιδήρου και φωσφόρου στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά τις αιματολογικές εξετάσεις σιδήρου και τα επίπεδα φωσφόρου. Αυτές οι αιματολογικές εξετάσεις μπορούν να συμπεριλαμβάνονται στον τακτικό έλεγχο που προβλέπεται για τη νεφρική σας νόσο.

Εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο τρεις φορές την ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Καταπίνετε τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Μην μασάτε ή σπάτε τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, επειδή ο σίδηρος μπορεί να προκαλέσει αποχρωματισμό του στόματος και των δοντιών.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει πόσα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο πρέπει να παίρνετε σε κάθε γεύμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xoanacyl από την κανονική

Εάν πήρατε κατά λάθος περισσότερα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xoanacyl, επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό ή κέντρο δηλητηριάσεων.

Μπορεί να αισθανθείτε αδιαθεσία ή να έχετε διάρροια, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα ή υπνηλία. Ο γιατρός ενδέχεται να χρειαστεί να σας χορηγήσει θεραπεία για την απομάκρυνση της περίσσειας σιδήρου από τον οργανισμό σας.

Μπορεί να έχετε πολύ χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα σας. Ο γιατρός μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xoanacyl

Πάρτε την επόμενη δόση μαζί με γεύμα την προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xoanacyl

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Xoanacyl για το χρονικό διάστημα που ο γιατρός σας συνταγογραφεί το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια
- αποχρωματισμένα κόπρανα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- πόνος, δυσφορία ή/και οίδημα στην κοιλιά
- ναυτία
- δυσκοιλιότητα
- δυσπεψία
- μετεωρισμός

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 100 άτομα):

- χαμηλά επίπεδα φωσφόρου που παρατηρούνται στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων
- αίμα στα κόπρανα
- αιμορροΐδες

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- υψηλά επίπεδα σιδήρου που παρατηρούνται στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [προσάρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Xoanacyl

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί και στη φιάλη μετά την ένδειξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, χρησιμοποιήστε εντός 2 μηνών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xoanacyl

- Η δραστική ουσία είναι ο κιτρικός σίδηρος (ως σύμπλοκο). Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 g κιτρικού σιδήρου (ως σύμπλοκο, που περιέχει τρισθενούς σιδήρου).
- Τα άλλα συστατικά είναι προζελατινοποιημένο άμυλο και στεατικό ασβέστιο στον πυρήνα δισκίου και υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριακετίνη, sunset yellow FCF (E110), allura red AC (E129) και ινδικοκαρμίνιο (E132) στην επικάλυψη με υμένιο (βλ. παράγραφο 2 «Το Xoanacyl περιέχει sunset yellow FCF και allura red AC»).

Εμφάνιση του Xoanacyl και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροδακινί χρώματος, έχουν ωοειδές σχήμα (μήκος 19 mm, πάχος 7,2 mm και πλάτος 10 mm) και στη μία πλευρά φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «KX52».

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι συσκευασμένα σε φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, φύλλο αλουμινίου σφραγιζόμενο με επένδυση πολυαιθυλενίου και δύο φακελίσκους πυριτικής πηκτής (σελικατζέλ) που περιλαμβάνονται για την προστασία του προϊόντος από την υγρασία.

Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Γαλλία

Παρασκευαστής

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Γαλλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>