

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xoanacyl 1 g õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 g raud(III)tsitraati (koordinatiivse ühendina, mis sisaldab 210 mg rauda).

Teadaoleva toimega abiained

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,99 mg päikeseloojangukollast FCF (E110) ja 0,70 mg võlupunast AC (E129).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Virsikuvärvi, ovaalne (19 mm pikk, 7,2 mm paks ja 10 mm lai), mille ühel küljel on surutrükk „KX52“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xoanacyl on näidustatud seerumi suurenenud fosforisisalduse ja samaaegse rauavaeguse raviks kroonilise neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi tuleb alustada neeruhäiretega patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all.

Algannus

Xoanacyli soovitatav algannus on:

- Dialüüsist mittesõltuvad kroonilise neeruhaigusega patsiendid: 3 g ööpäevas
- Dialüüsist sõltuva kroonilise neeruhaigusega patsiendid, kes juba ei saa fosfaate siduvat ainet: 3...6 g ööpäevas, mis põhineb rauanäitajatel ja seerumi fosforisisaldusel
- Dialüüsist sõltuvad kroonilise neeruhaigusega patsiendid, kes juba saavad fosfaate siduvat ainet ja lähevad üle Xoanacylile: 6 g ööpäevas

Xoanacyli peab võtma koos söögiga või vahetult pärast sööki. Ööpäevane koguannus tuleb võimaluse korral jagada võrdselt päeva söögikordade vahel, ümardatuna lähima õhukese polümeerikattega tableti täisarvuni; kui ööpäevast koguannust ei saa jagada võrdselt osadeks, tuleb suurem arv õhukese polümeerikattega tablette võtta koos päeva suurima söögikorraga.

Xoanacyli efektiivsust ei ole uuritud dialüüsist sõltuvate patsientide kliinilistes uuringutes, lubamata samaaegset ravi intravenoossete rauapreparaatide ja/või erütropoeesi stimuleerivate ainetega (ESA) vastavalt vajadusele.

Muu rauaravi ja fosfaate siduv suukaudne ravi tuleb Xoanacyli kasutamise alustamisel katkestada. Vaja võib olla ka intravenoosse raua annust vähendada või see lõpetada (vt lõik 4.4).

Seda ravimit kasutavad patsiendid peavad järgima neile määratud vähese fosfaadisaldusega dieeti.

Annuse tiitrimine

Rauanäitajaid (nt hemoglobiin, seerumi ferritiin ja transferriiniküllastus (*transferrin saturation*, TSAT)) ja seerumi fosforisisaldust tuleb jälgida 2...4 nädala jooksul pärast Xoanacyli kasutamise alustamist või annuse muutmist ja pärast stabiliseerumist ligikaudu iga 2...3 kuu järel. Vajaduse korral võib annust suurendada või vähendada 2...4 nädala tagant 1...2 õhukese polümeerikattega tableti võrra ööpäevas, et säilitada rauanäitajaid ja seerumi fosforisisaldust soovitatavate sihtkontsentratsioonide juures, kuni suurima annuseni 12 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas. Üleravi vältimiseks tuleb arvestada ravimi kahekordset toimet (vt lõik 4.4).

Dialüüsist mittesõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel on vähe andmeid suuremate annuste kohta kui üle 9 õhukese polümeerikattega tableti ööpäevas; seepärast ei tohi dialüüsist sõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel kasutada annuseid üle 9 õhukese polümeerikattega tableti ööpäevas, v.a kui nad on intensiivsel jälgimisel.

Ravi tuleb ajutiselt katkestada, kui tekib hüpfosfateemia või seerumi ferritiin ületab 700 ng/ml ja/või TSAT ületab 40%. Pärast lahenemist võib ravi jätkata väiksema annusega (vt lõik 4.4).

Kui üks ööpäeva annustest jääb võtmata, tuleb patsientidele öelda, et nad ei võtaks unustatud annust järgmisel söögikorral.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.1).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada väiksema algannusega (3 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas).

Lapsed

Xoanacyli ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tabletid peab alla neelama tervelt; õhukese polümeerikattega tablette ei tohi närida ega purustada, sest need võivad põhjustada suu ja hammaste värvuse muutumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Aktiivsed rasked seedetrakti häired.
- Hemokromatoos ja mis tahes muud raua kogunemise häired.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rauanäitajate jälgimine

Kõigil seda ravimit saavatel patsientidel peab jälgima seerumi rauavaru näitajaid (seerumi ferritiin ja TSAT) vähemalt kord kvartalis, et tagada piisav toime ja vältida raua ülekoormust, mis võib olla tervisekahjulik, näiteks vähendada luu mineraalset tihedust.

Xoanacyli kasutamine tuleb ajutiselt katkestada, kui seerumi ferritiin ületab 700 ng/ml ja/või TSAT ületab 40%. Sellisel juhul tuleb läbi vaadata täiendava raua andmise strateegia (sh asjakohasel juhul samaaegne intravenoosne raud).

Vaja võib olla samaaegset ravi intravenoosse raua ja erütropoeesi stimuleerivate ainetega, eelkõige dialüüsist sõltuvatel patsientidel. Annused tuleb valida hoolikalt, et saavutada piisav hemoglobiinisaldus, arvestades selliste ravimite jaoks soovitud sihttasemetega. Intravenoosse raua ja erütropoeesi stimuleerivate ainete vajadus võib aja jooksul varieeruda.

Seerumi ferritiini ja TSAT-i tasemed suurenevad pärast intravenoosse raua manustamist; seega tuleb vereproovid raua säilitamise näitajate mõõtmiseks võtta ajal, mis kajastab patsiendi rauastaatust pärast intravenoosse raua annustamist, arvestades kasutatava ravimi, antud rauakoguse ja annustamissagedusega, kuid vähemalt 7 päeva pärast intravenoosse raua manustamist.

Xoanacyliga ravitavad patsiendid ei tohi samal ajal kasutada muid suukaudseid rauapreparaate.

Seerumi fosforitaseme jälgimine

Kõik seda ravimit kasutavad patsiendid vajavad seerumi fosforitaseme jälgimist vähemalt kord kvartalis. Hüpfosfateemia tekkimisel tuleb Xoanacyli kasutamine ajutiselt katkestada (vt lõik 4.8).

Xoanacyliga ravitavad patsiendid ei tohi saada samaaegset ravi teiste fosfaate siduvate ainetega.

Põletikuline soolehaigus ja seedetrakti verejooks

Xoanacyl on vastunäidustatud seedetrakti aktiivsete raskete häiretega patsientidele (vt lõik 4.3). Aktiivse sümptomaatilise põletikulise soolehaiguse ja hiljutise sümptomaatilise seedetrakti verejooksuga patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Neil patsientidel tohib Xoanacyli kasutada ainult pärast kasulikkuse ja riski hoolikat hindamist ning ägenemise korral tuleb pärast ravi alustamist jälgida seedetrakti sümptomeid.

Seedetrakti häired

Teatatud on seedetrakti kõrvaltoimetest, sealhulgas rasketest kõhulahtisuse, kõhuvalu ja iivelduse juhtudest ning nende esinemissagedust tuleb jälgida (vt lõik 4.8).

Aktiivsete raskete seedetrakti häiretega patsientidel tuleb Xoanacyli kasutamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Teadaoleva toimega abiained

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,99 mg päikeseloojangukollast FCF (E110) ja 0,70 mg võlupunast AC (E129), mis võib põhjustada allergilise reaktsiooni.

4.5 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Tsitraat suurendab teadaolevalt alumiiniumi imendumist ja seepärast tuleb Xoanacyli võtvatel patsientidel vältida alumiiniumipõhiste ühendite kasutamist (nt alumiiniumhüdrokksiidi sisaldavad antatsiidid).

Ravimid, mille samaaegsel kasutamisel Xoanacyliga on erisoovitused

Ravimid, mis võivad mõjutada raua imendumist seedetraktis

Järgmistel ravimitel võib olla koostoime Xoanacyliga ja neid ei tohi võtta samal ajal, vaid vähemalt 2 tundi enne või pärast Xoanacyli:

- kaltsiumilisandid;
- kaltsiumi- ja magneesiumipõhised antatsiidid (mis sisaldavad nt magneesiumi- ja kaltsiumoksiide, -hüdrokksiide või -sooli).

Ravimid, millel võib olla koostoimeid Xoanacyliga

Järgmistel ravimitel võib olla koostoime Xoanacyliga ja neid ei tohi võtta samal ajal, vaid vähemalt 2 tundi enne või pärast Xoanacyli:

- Levotüroksiin (türoksiin). Rauapõhised preparaadid vähendavad teadaolevalt levotüroksiini imendumist ja seepärast võib levotüroksiini saadavus väheneda. Kilpnäärmefunktsiooni tuleb jälgida, eelkõige pärast Xoanacyli kasutamise alustamist ja annuse kohandamist. Levotüroksiini annust võib olla vaja kohandada Xoanacyliga toimuva ravi ajal.
- Teatud parkinsonismivastased ravimid (levodopa, benserasiid, entakapoon);
- kaptopriil (angiotensiinkonvertaasi inhibiitor, millel on sulfhüdruülrühm);
- rauda kelaativad ained (nt penitsillamiin);
- bifosfonaadid (nt naatriumalendronaat);
- metüüldopa (alfa-2-adrenergilise retseptori agonist);
- teatud antibiootikumid: tetratsükliinid (nt doksütsükliin), tsefdiniir, fluorokinoloonid (nt tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin). Tervetel meestel ja naistel toimunud ravimite koostoime uuringutes vähendas Xoanacyl samal ajal manustatud tsiprofloksatsiini biosaadavust ligikaudu 45% (kõveraalse pindala (*area under the curve*, AUC) järgi). Koostoimeid ei avaldunud, kui Xoanacyli ja tsiprofloksatsiini võeti 2-tunnise vahega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsed on reproduktiivtoksilisuse hindamiseks ebapiisavad. Xoanacyli ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas raud(III)tsitraadi koordinatiivne ühend või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või Xoanacyl-ravi katkestamine/mittealustamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Andmed Xoanacyli võimaliku toime kohta fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xoanacyl ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed Xoanacyliga ravitud kroonilise neeruhaigusega patsientidel olid kõhulahtisus (20,2% patsientidest) ja rooja värvuse muutus (19,5% patsientidest).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on kroonilise neeruhaigusega patsientide (N = 858) kliiniliste uuringute põhjal teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi, kõige sagedamad kõrvaltoimed esimesena. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes, milles Xoanacyli kasutasid kroonilise neeruhaigusega patsiendid.

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüpfosfateemia	Raua ülekoormus
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, väljaheite värvuse muutus	Kõhuvalu / ebamugavustunne kõhus / kõhu paisumine, iiveldus, kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus	Veriroe, hemorroidid	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti häired

Kõige sagedamad kõrvaltoimed esinesid organsüsteemi klassis „Seedetrakti häired“ (42,1%), sealhulgas rasked juhud (2,7%) ja juhtumid, mille tõttu tuli ravi katkestada (5,9%). Rasked seedetrakti kõrvaltoimed olid näiteks kõhulahtisus (1,3%), kõhuvalu (0,6%) ja iiveldus (0,1%). Selline seedetraktiga seotud kõrvaltoime, mille tõttu ravi katkestati, oli kõige sagedamini kõhulahtisus (3,4%).

Raua ülekoormus

Xoanacyli kasutamisel on täheldatud ferritiini ja TSAT-i suurenemist üle ohutuspiiride (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Raua üleannustamine on ohtlik ja nõuab kohest tähelepanu. Raua ägeda üleannustamise sümptomid on oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, ärrituvus ja uimasus. Kui on teada või tekib kahtlus, et keegi on kogemata või tahtlikult võtnud Xoanacyli üleannuse, tuleb otsekohe pöörduda arsti poole. Rakendada tuleb parimat standardravi kajastavaid toetavaid ja sümptomaatilisi meetmeid ning kaalutleda tuleb rauda kelaativa aine, näiteks desferioksamiini kasutamist.

Xoanacyli üleannustamine võib põhjustada ka hüpfosfateemiat, mis võib põhjustada iiveldust ja peavalu, ning seda tuleb ravida tavapärase kliinilise tava kohaselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõik teised raviained; ained hüperkaleemia ja hüperfosfateemia raviks, ATC-kood: V03AE08

Toimemehhanism

Ravim sisaldab toimeainena raud(III)tsitraadi koordinatiivset ühendit, mis on spetsiaalselt välja töötatud nii, et sellel on suur pindala ning raud(III) ja tsitraadi molaarsuhe on määratletud. Raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi suur pindala mõjutab raud(III) lahustuvust füsioloogilise pH juures ning võimaldab raud(III)-l imenduda ja jõuda ainevahetusrajale.

Raud(III)tsitraadi koordinatiivsel ühendil on kaks toimemehhanismi, millest üht seostatakse raud(III) allikaks olemise ja teist fosfori imendumise vähendamisega. Kahekordsel toimemehhanismil on otsene mõju funktsionaalselt aktiivse intaktse fibroblastide kasvufaktori 23 (iFGF-23) vähendamisele.

Suu kaudu manustatud lahustuv raud(III) redutseerub seedetraktis raud(III)reduktaasi toimel raud(III)-st raud(II)-ks. Pärast enterotsüütidest verre transportimist seondub oksüdeeritud raud plasmavalgu transferriiniga ja seda kasutatakse hemoglobiini sünteesiks.

Koordinatiivse ühendi imendumata osa reageerib seedetraktis toidus sisalduvate fosfaatidega ja fosfaadid sadestuvad raud(III)tsitraatfosfaatühendina. See ühend on lahustumatu ja eritub roojaga, millega väheneb seedetraktist imenduva fosfaadi kogus. Fosfaadiga seedetraktis seondudes ja selle imendumist pärssides vähendab raud(III)tsitraadi koordinatiivne ühend seerumi fosforisisaldust. Pärast imendumist muundub tsitraat kudedes bikarbonaadiks.

Kliiniline efektiivsus

Raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi efektiivsuse toetamiseks samaaegse rauavaeguse ja seerumi fosforisisalduse suurenemise ravis kroonilise neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel tehti kolm kesket kliinilist uuringut. Kahes uuringus osalesid dialüüsist mittesõltuvad kroonilise neeruhaigusega patsiendid ja ühes dialüüsist sõltuvad kroonilise neeruhaigusega patsiendid.

Uuring 1 (KRX-0502-204)

Randomiseeriti kokku 149 dialüüsist mittesõltuvat kroonilise neeruhaigusega osalejat, kellel oli rauavaegusaneemia (hemoglobiin > 9,0 ja < 12,0 g/dl [$> 5,6$ ja < 7,5 mmol/l], seerumi ferritiin ≤ 300 ng/ml, transferriniiküllastus [TSAT] $\leq 30\%$, seerumi ferritiin ≤ 300 ng/ml) ja suurenenud seerumi fosforisisaldus (≥ 4 ja < 6 mg/dl [$\geq 1,3$ ja < 1,9 mmol/l]), saama kas raud(III)tsitraadi koordinatiivset ühendit (N = 75) või platseebot (N = 74). Algannus oli 3 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas, mida tiitriti seerumi fosforisisalduse alusel; maksimaalne annus oli 12 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas.

Kombineeritud esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli TSAT-i muutus lähteväärtusest 12. nädalani ja seerumi fosforisisalduse muutus lähteväärtusest 12. nädalani. Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid seerumi ferritiini, hemoglobiini ja intaktse fibroblastide kasvufaktori 23 (iFGF-23) muutus lähteväärtusest kuni 12. nädalani.

Uuringusse kaasamisel oli osalejatest 20,3% kroonilise neeruhaiguse 3. staadiumiga, 52,7% 4. staadiumiga ja 25,7% 5. staadiumiga. Osalejate keskmine vanus oli 65,1 a (vahemik 21...88 a; $56,1\% \geq 65$ a), enamik olid europiidid (77,7%) ja naised (64,9%). Raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi keskmine ööpäevane annus oli 5,1 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas.

Raua ja fosfori homöostaasiga seotud esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte on tabelis 2.

Tabel 2. Uuring 1 – esmaste ja peamiste teiseste tulemusnäitajate tulemuste kokkuvõte

Näitaja		Platseebo (N = 69)	Raud(III)tsitraadi koordinatiivne ühend (N = 72)
Seerumi TSAT, %	Lähteväärtus		
	Keskmine (SD)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	12. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Erinevus platseebost (standardviga)	-	11,3 (1,70)
	Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	-	8,0; 14,7 < 0,001 ^a
Seerumi fosfor, mg/dl [a]	Lähtetase		
	Keskmine (SD)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	12. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Erinevus platseebost (standardviga)	-	-0,5 (0,10)
	Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	-	-0,7; -0,3 < 0,001 ^a
Seerumi ferritiin, ng/ml	Lähteväärtus		
	Keskmine (SD)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	12. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Erinevus platseebost (standardviga)	-	77,5 (10,83)
	Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	-	56,2; 98,7 < 0,001 ^a
	Lähteväärtus		

Hemoglobiin, g/dl [b]	Keskmine (SD)	10,6 (1,07)	10,5 (0,81)
	12. nädal, muutus		
	lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-0,2 (0,10)	0,4 (0,10)
	Erinevus platseebost (standardviga)	-	0,6 (0,14)
iFGF-23, pg/ml	Platseebost erinevuse 95% usaldusvahemik		0,4; 0,9
	p-väärtus	-	< 0,001 ^a
	Lähteväärtus		
	Keskmine (SD)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
	12. nädal, muutus		
	lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
	Erinevus platseebost (standardviga)	-	-125 (52,42)
	Erinevuse 95% usaldusvahemik		-220; -21,7
	p-väärtus	-	0,017 [c]

Esmase ja teise efektiivsuse tulemusnäitajate korral kasutati järjend-hierarhilise testimise strateegiat. CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); iFGF-23 = intaktne fibroblastide kasvufaktor-23 (*intact fibroblast growth factor-23*); SD = standardhälve (*standard deviation*); SE = standardviga (*standard error*); TSAT = transferrini küllastus (*transferrin saturation*).

[a] väärtusi saab teisendada mmol/l-ks teisendusteguriga 0,3229; [b] väärtusi saab teisendada mmol/l-ks teisendusteguriga 0,6206; [c] ANCOVA mudel, milles ravil on muutumatu toime ja lähteväärtus on kaasmuutuja.

Uuring 2 (KRX-0502-306)

Uuringusse kaasati dialüüsist mittesõltuva kroonilise neeruhaiguse ja rauavaegusaneemiaga osalejad (hemoglobiin $\geq 9,0$ ja $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5,6$ ja $\leq 7,1$ mmol/l], seerumi ferritiin ≤ 200 ng/ml ja TSAT $\leq 25\%$) ja seerumi fosforisisaldus $\geq 3,5$ mg/dl [$\geq 1,1$ mmol/l]. Kokku randomiseeriti 234 osalejat saama kas raud(III)tsitraadi koordinatiivset ühendit (N = 117) või platseebot (N = 117) 16 nädala jooksul algannusega 3 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas, mis seejärel tiitriti hemoglobiini sisalduse alusel, kusjuures suurim annus oli 12 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas.

16. nädalal said osalejad alustada 8-nädalast pikendusfaasi, kus kõik osalejad võtsid raud(III)tsitraadi koordinatiivset ühendit 3 õhukese polümeerikattega tabletina ööpäevas, mida võis kliinilise ravivastuse alusel tiitrida.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli hemoglobiini põhine ravile reageerinute protsent, mis oli määratletud kui osaleja, kellel 16-nädalase platseebokontrolliga faasi jooksul esines mis tahes hetkel suurenemine $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l]. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid nii raua- kui ka fosforiparameetrid: hemoglobiini, TSAT-i, seerumi ferritiini väärtuse muutus lähteväärtusest 16. nädalani, hemoglobiini põhine ravile püsivalt reageerinute protsent (keskmine muutus $\geq 0,75$ g/dl [0,47 mmol/l] mis tahes 4-nädalase ajavahemiku jooksul 16-nädalase platseebokontrolliga faasi jooksul, kui selle ajavahemiku jooksul oli saavutatud $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l]) ja seerumi fosforisisalduse muutus algasemest 16. nädalani.

Uuringusse kaasamisel oli osalejatest 48,1% kroonilise neeruhaiguse 3. staadiumiga, 42,1% 4. staadiumiga ja 9,9% 5. staadiumiga. Osalejate keskmine vanus oli 65,4 a (vahemik 26...93 a; 58,8% ≥ 65 a), enamik olid europiidid (68,7%) ja naised (63,1%). Raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi keskmine ööpäevane annus oli 5,0 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas.

Esmaste ja teiste näitajate kokkuvõte on järgmises tabelis.

Tabel 3. Uuringu 2 esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemuste kokkuvõte

Näitaja		Platseebo (N = 115)	Raud(III)tsitraadi koordinatiivne ühend (N = 117)
Hemoglobiini põhiselt ravile reageerinuid, %	Randomiseeritud aja jooksul		
	% osalejatest	19,1	52,1
	Erinevus platseebost (95% usaldusvahemik) p-väärtus	- -	33,0 (21,4; 44,6) < 0,001 [c]
Hemoglobiini põhiselt ravile püsivalt reageerinuid, %	Randomiseeritud aja jooksul		
	% osalejatest	14,8	48,7
	Erinevus platseebost (95% usaldusvahemik) p-väärtus	- -	33,9 (22,8; 45,1) < 0,001 [c]
Hemoglobiin, g/dl [a]	Lähteväärtus		
	Keskmine (SD)	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	16. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Erinevus platseebost (standardviga) Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	- - - -	0,84 (0,13) 0,58; 1,10 < 0,001 [d]
TSAT, %	Lähteväärtus		
	Keskmine (SD)	19,6 (6,63)	20,2 (6,43)
	16. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-0,6 (1,37)	17,8 (1,37)
	Erinevus platseebost (standardviga) Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	- - - -	18,4 (1,94) 14,6; 22,2 < 0,001 [d]
Seerumi ferritiin, ng/ml	Lähteväärtus		
	Keskmine (SD)	81,7 (58,26)	85,9 (55,74)
	16. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-7,7 (9,23)	162,6 (9,00)
	Erinevus platseebost (standardviga) Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	- - - -	170,3 (12,89) 144,9; 195,7 < 0,001 [d]
Seerumi fosfor, mg/dl [b]	Lähteväärtus		
	Keskmine (SD)	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	16. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
	Erinevus platseebost (standardviga) Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	- - - -	-0,21 (0,09) -0,39; -0,03 0,020 [d]

Esmase ja teise efektiivsuse tulemusnäitajate korral kasutati järjend-hierarhilise testimise strateegiat. CI = usaldusvahemik; SD = standardhälve; SE = standardviga; TSAT = transferriiniküllastus. [a] väärtusi saab teisendada mmol/l-ks teisendusteguriga 0,6206; [b] väärtusi saab teisendada mmol/l-ks teisendusteguriga 0,3229 [c] 2-poolne χ^2 -test; [d] segamudeli korduvmõõtmise meetod koos ravitingimuste, lähteväärtuse, lähteväärtusjärgse nädala ning ravi ja lähteväärtusjärgse nädala vastastikmõjuga.

Uuring 3 (KRX-0502-304)

Uuring oli 52-nädalane avatud võrdlusravimikontrolliga uuring, millele järgnes 4-nädalane platseebokontrolliga faas. Uuringusse kaasati dialüüsist sõltuva kroonilise neeruhaigusega (hemodialüüs 3 korda nädalas või peritoneaaldialüüs) osalejad, kellel oli suurenenud fosforitase (seerumi fosforisisaldus $\geq 6,0$ mg/dl [$\geq 1,9$ mmol/l]) pärast olemasoleva fosfaate siduva aine väljauhtumist), ferritiin < 1000 ng/ml ja TSAT $< 50\%$. Osalejad randomiseeriti (N = 441) raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi (N=292) või võrdlusravimi (N = 149) rühma, suhtega 2:1. Võrdlusravimi rühm sai kaltsiumatsetaati, sevelameerkarbonaati või nende kombinatsiooni, mida manustati vastavalt viimasele annusele enne väljauhtumise algust, või kui ei jätkatud sama fosfaate siduva ainega, uurija äranägemisel vastavalt ravimi määramise teabele. Osalejad tohtsid jätkata intravenoosse raua ja erütropoetiini stimuleerivate ainete saamist, kui seda oli kliiniliselt vaja. Lähteväärtusena said intravenoosseid raua- ja erütropoetiini stimuleerivaid aineid uuringupopulatsioonist vastavalt 61% (265/438) ja 82% (359/438). Raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi rühm võttis 6 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas ja annus tiitriti seerumi fosforisisalduse alusel, kusjuures suurim annus oli 12 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas. 52-nädalase võrdlusravimi rühmaga faasi lõpus randomiseeriti osalised, kes olid saanud raud(III)tsitraadi koordinatiivset ühendit, saama raud(III)tsitraadi koordinatiivset ühendit või platseebot veel 4 nädalat.

Dialüüsist sõltuva kroonilise neeruhaigusega osalejate keskmine vanus oli 54,4 a (vahemik 19...90 a; 20,5% ≥ 65 a). Enamik osalejatest olid afroameeriklased/mustad (53,0%) ja mehed (61,2%). 52-nädalasel võrdlusravimikontrolliga ajal oli raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi keskmine ööpäevane annus 8,8 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitajaga hinnati seerumi fosforisisalduse muutust lähteväärtusest kuni 12. nädalani raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi rühmas võrreldes osalejatega, kes said võrdlusravimi rühmas ainsa ravimina sevelameerkarbonaati (N = 78). Vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) oli raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi rühmas $-2,03$ mg/dl ($-2,21$; $-1,86$) ja sevelameerkarbonaadi rühmas $-2,17$ mg/dl ($-2,51$; $-1,84$); vähimruutude keskmise erinevus ravirühmas oli $0,14$ mg/dl (95% usaldusvahemik: $-0,24$; $0,52$). See on ligikaudu sama kui keskmine vähenemine $-0,66$ ja $-0,70$ mmol/l raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi ja sevelameeri rühmades (erinevus $0,04$ mmol/l).

Efektiivsuse teisesed tulemusnäitajad hindasid raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi ravitoimet võrreldes võrdlusravimi rühmaga (kõik ravimeetodid) ning olid seerumi ferritiini ja TSAT-i muutus lähtetasemest 52. nädalani ning intravenoosse raua ja erütropoetsi stimuleerivate ainete kumulatiivne kasutamine 52. nädalani (ööpäevase annuse mediaan).

4-nädalases platseebokontrolliga faasis suurenes seerumi fosforisisaldus platseeborühmas (vähimruutude keskmine [95% usaldusvahemik] 52. nädalast kuni 56. nädalani oli $1,86$ mg/dl [$1,57$; $2,15$]) ja vähenes jätkuvalt rühmas, kes jätkas raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi kasutamist ($-0,32$ mg/dl [$-0,61$; $-0,03$]). Ravierinevuse vähimruutude keskmine oli $-2,18$ (95% usaldusvahemik: $-2,59$, $-1,77$), mis oli oluline ($p < 0,0001$).

Teiste tulemusnäitajate tulemuste kokkuvõte on järgmises tabelis.

Tabel 4. Uuringu 3 teiseste tulemusnäitajate tulemuste kokkuvõte

Näitaja		Võrdlusravimi rühm (N = 146) [a]	Raud(III)tsitraadi koordinatiivne ühend (N = 281)
Seerumi ferritiin, ng/ml	Lähteväärtus Keskmine (SD)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	52. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	Vähimruutude erinevus platseebost (SE)	–	273,92 (42,57)
	Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	–	190,22; 357,61 < 0,0001 [b]
Seerumi TSAT, %	Lähteväärtus Keskmine (SD)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	52. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	Vähimruutude erinevus platseebost (SE)	-	9,33 (1,58)
	Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	-	6,22; 12,44 < 0,0001 [b]
Intravenoosse raua manustamine, mg ööpäevas	Keskmine ööpäevane tarbimine 52 nädala jooksul	3,83	1,87
	p-väärtus	-	< 0,0001 [c]
Erütropoeesi stimuleerivate ainete intravenoosne manustamine, ühikuid ööpäevas	Keskmine ööpäevane tarbimine 52 nädala jooksul	993,46	755,80
	p-väärtus	-	0,0473 [c]

Esmase ja teisese efektiivsuse tulemusnäitajate korral kasutati järjestikust hierarhilist testimisstrateegiat.

CI = usaldusvahemik; SD = standardhälve; SE = standardviga; TSAT = transferriiniküllastus; ESA = erütropoeesi stimuleeriv aine

[a] sh kaltsiumatsetaat, sevelameerkarbonaat või nende kombinatsioon; [b] ANCOVA mudel, milles on ravil muutumatu toime ja lähteväärtus on kaasmuutuja.; [c] 2-poolne Wilcoxon'i astaksummatest.

Järelanalüüsis täheldati mõlemas ravirühmas seerumi hemoglobiinisalduse vähenemist 52 nädala jooksul (vt tabel allpool), mis oli väiksem raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi rühmas.

Tabel 5. Hemoglobiini tulemuste kokkuvõte uuringus 3

Näitaja		Võrdlusravimi rühm (N = 146) [a]	Raud(III)tsitraadi koordinatiivne ühend (N = 281)
Seerumi hemoglobiin, g/dl [b]	Lähteväärtus Keskmine (SD)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	52. nädal, muutus lähteväärtusest		
	Vähimruutude keskmine (SE)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	Vähimruutude erinevus platseebost (SE)	-	0,30 (0,14).
	Erinevuse 95% usaldusvahemik p-väärtus	- -	0,02; 0,57 0,034 [c]

CI = usaldusvahemik; SD = standardhälve; SE = standardviga

[a] sh kaltsiumatsetaat, sevelameerkarbonaat või nende kombinatsioon; [b] väärtusi saab teisendada mmol/l-ks teisendusteguriga 0,6206; [c] ANCOVA mudel, milles ravil on muutumatu toime ja lähteväärtus on kaasmuutuja

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendiga tehtud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta rauavaegusaneemia ja samaaegse seerumi suurenenud fosforisisalduse ravis kroonilise neeruhaigusega patsientidel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vormikohaseid farmakokineetika uuringuid ei ole tehtud.

Suu kaudu manustatud lahustuv raud(III) redutseerub seedetraktis raud(III)reduktaasi toimeel raud(III)-st raud(II)-ks. Pärast enterotsüütide kaudu verre transportimist seondub oksüdeeritud raud(III) vereringes plasmavalgu transferriniga. See jaotub peamiselt maksa, põrna ja luuüdissse ning seda kasutatakse erütrotsüütides.

Raud(III)tsitraadi koordinatiivsest ühendist imendumata raud seondub fosfaatidega seedetraktis, moodustades raud(III)tsitraatfosfaatühendi, mis on lahustumatu ja eritub roojaga.

Pärast imendumist muundub tsitraat kudedes bikarbonaadiks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi esmase toksilisuse sihtelund rottidel ja koertel suukaudse korduvannuse toksilisuse uuringutes on seedetrakt. 42-nädalases uuringus täheldati raud(III)tsitraadiga ravitud koertel, mis on kõige tundlikum liik, pruuni pigmenteerumist, mis kajastab raua ülekoormust ja põhjustab maksakahjustust. Inimese kavandatud maksimaalse terapeutilise annusele 200 mg/kg (12 g ööpäevas) vastava täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldava taseme (NOAEL) ohutusmarginaal kehapiindala alusel on 1,1.

Raud(III)tsitraadi koordinatiivne ühend ei olnud bakteriaalse pöördmutatsiooni testis (Amesi test) mutageenne ega hiina hamstri fibroblastide kromosoomaberratsiooni uuringus klastogeenne.

Kantserogeensusuuringute andmed on tõendanud, et rauaühendid ja sidrunhape ei ole hiirtel ja rottidel intramuskulaarselt või subkutaanselt manustatuna kantserogeensed.

Raud(III)tsitraadi koordinatiivse ühendi potentsiaali kahjustada paljunemisvõimet või põhjustada loote väärarengut ei ole hinnatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Eelželatiniseeritud tärklis
Kaltsiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin
Päikeseloojangukollane FCF (E110)
Võlupunane AC (E129)
Indigokarmiin (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 2 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis on suletud lastekindla keeratava polüpropüleenkorgiga ja on kuumsuletud alumiiniumfooliumis, milles on polüetüleenvooder ja kaks kotikest silikageeli.

Igas pudelis on 200 õhukese polümeerikattega tabletti ja see on pakendatud pappkarpi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1923/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xoanacyl 1 g õhukese polümeerikattega tabletid
raud(III)tsitraat (koordinatiivse ühendina)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 g raud(III)tsitraati (koordinatiivse ühendina, mis sisaldab 210 mg rauda).

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110) ja võlupunast AC (E129). Vt lisateave pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

200 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletid peab alla neelama tervelt. Mitte närida ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1923/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xoanacyl

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xoanacyl 1 g õhukese polümeerikattega tabletid
Raud(III)tsitraat (koordinatiivse ühendina)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 g raud(III)tsitraati (koordinatiivse ühendina, mis sisaldab 210 mg rauda).

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110) ja võlupunast AC (E129). Vt lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

200 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Tabletid peab alla neelama tervelt. Mitte närida ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 2 kuud.
Avamise kuupäev: __/__/__

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1923/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xoanacyl 1 g õhukese polümeerikattega tabletid raud(III)tsitraat (koordinatiivse ühendina)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xoanacyl ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xoanacyli võtmist
3. Kuidas Xoanacyli võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xoanacyli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xoanacyl ja milleks seda kasutatakse

Xoanacyl on ravim, mis seob fosforit ja sisaldab rauda. Seda kasutatakse neerupuudulikkusega täiskasvanutel, kellel on suur vere fosforisisaldus ja rauavaegus.

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei eemaldu organismist fosforit piisavalt. See võib suurendada vere fosforisisaldust, mis võib põhjustada kaltsiumi kogunemist kudedesse (kaltsifikatsioon), põhjustades selliseid probleeme nagu silmade punetus, nahasügelus ja luuvalu. Fosforit leidub paljudes toiduainetes. Xoanacyl seondub seedetraktis (maos ja sooles) toidus olnud fosforiga, takistades selle imendumist verre. Xoanacyliga seondunud fosfor eritub seejärel organismist roojaga.

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel võib rauasisaldus olla väiksem. Rauavaegus võib põhjustada aneemiat (erütrotsüütide ehk vere punaliblede vähesus). Xoanacyl annab organismile rauda.

2. Mida on vaja teada enne Xoanacyli võtmist

Ravi tuleb alustada arsti järelevalve all.

Xoanacyli ei tohi võtta

- kui olete raud(III)tsitraadi (koordinatiivse ühendina) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske mao- või soolehaigus;
- kui teil on hemokromatoos (haigus, mille korral organismi imendub toidust liiga palju rauda) või mõni muu häire, mis on seotud suure rauakoguse imendumisega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xoanacyli võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on:

- soolepõletik või maoverejooks (vt lõik 2 „Ärge võtke Xoanacyli“);

- olemasolev raske mao- ja soolehaigus (vt lõik 2 „Ärge võtke Xoanacyli“).

Lapsed ja noorukid

Xoanacyli ei tohi anda alla 18-aastastele lastele ega noorukitele. Xoanacyli ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Xoanacyl

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Xoanacyliga toimuva ravi ajal ei tohi võtta järgmisi ravimeid:

- ravimid, mis sisaldavad alumiiniumi ja mida kasutatakse maohappesuse vähendamiseks: antatsiidid, nt alumiiniumhüdroksiid;
- muud suukaudsed rauda sisaldavad ravimid.
-

Teie arst võib soovitada teil võtta neid ravimeid vähemalt 2 tundi enne või pärast Xoanacyli.

- hüpotüreooosi (kilpnäärmehormooni puudumine) ravim: levotüroksiin; Xoanacyliga toimuva ravi ajal võib olla vaja levotüroksiini annust kohandada;
- bakterinfektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid: tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin, doksütsükliin, tsefdiniir;
- Parkinsoni tõve ravimid: levodopa, benserasiid, entakapoon;
- kõrgvererõhu ravimid: kaptopriil, metüüldopa;
- reumatoidartriidi, Wilsoni tõve, tsüstinouria ja pliimürgistuse ravim: penitsillamiin;
- ravimid, millega ravitakse luukoe hävimist ja toetatakse luukoe taastumist: naatriumalendronaat, kaltsium;
- kaltsiumi ja magneesiumi sisaldavad ravimid, millega vähendatakse mao happesust: antatsiidid, näiteks magneesium- ja kaltsiumoksiidid, -hüdroksiidid või -soolad.

Rasedus, imetamine

Kui olete rase või imetate, arvate, et olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Ei ole teada, kas Xoanacyl avaldab mõju sündimata lastele. Xoanacyli ei soovitata kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Kui rasestute ravi ajal, pidage nõu oma arstiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas Xoanacyl eritub rinnapiima. Rääkige arstiga, kui soovite selle ravimi kasutamise ajal imetada. Arst aitab teil otsustada, kas lõpetada imetamine või mitte kasutada ravi Xoanacyliga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xoanacyl ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Xoanacyl sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110) ja võlupunast AC (E129).

Need abiained võivad tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Xoanacyli võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võimalik, et teil on soovitatud järgida eridieeti, et ennetada vere fosforisisalduse liigset suurenemist. Kui teil on selline eridieet, peate seda järgima ka siis, kui võtate Xoanacyli.

Suurim annus on 12 õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas.

Soovitatav algannus:

- kui te ei saa dialüüsi: 1 õhukese polümeerikattega tablett 3 korda ööpäevas koos päeva peamiste toidukordadega või kohe nende järel;
- kui saate dialüüsi ja veel ei kasuta fosforisisaldust vähendavat ravimit: 1 või 2 õhukese polümeerikattega tabletti 3 korda ööpäevas koos päeva peamiste toidukordadega või vahetult nende järel;
- kui saate dialüüsi ja juba kasutate fosforisisaldust vähendavat ravimit: 2 õhukese polümeerikattega tabletti 3 korda ööpäevas koos päeva peamiste toidukordadega või kohe nende järel.

Arst võib algannust vähendada või suurendada sõltuvalt teie vere raua- ja fosforisisaldusest. Arst jälgib teie vere raua- ja fosforisisaldust regulaarselt. Need vereanalüüsid võivad olla osa tavalistest neeruhaiguse kontrollimise analüüsides.

Kui teil on raske maksahaigus, on soovitatav algannus 1 õhukese polümeerikattega tablett 3 korda ööpäevas.

Kasutusjuhend

Neelake õhukese polümeerikattega tabletid tervelt alla klaasitäie veega. Ärge närige ega purustage õhukese polümeerikattega tablette, sest raud võib põhjustada suu ja hammaste värvuse muutumist. Arst selgitab, mitu õhukese polümeerikattega tabletti peate võtma iga söögikorra.

Kui te võtate Xoanacyli rohkem kui ette nähtud

Kui olete juhuslikult võtnud liiga palju õhukese polümeerikattega Xoanacyli tablette, pöörduge otsekohe arsti või mürgistusteabekeskuse poole.

Teil võib tekkida iiveldus või kõhulahtisus, kõhuvalu, peavalu, ärritus või unisus. Arst võib määrata teile ravi, et eemaldada liigne raud organismist.

Teie vere fosforisisaldus võib olla liiga väike. Arst võib teie ravi ajutiselt katkestada.

Kui te unustate Xoanacyli võtta

Võtke järgmine annus koos toiduga tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui lõpetate Xoanacyli võtmise

On tähtis, et võtate Xoanacyli nii kaua, nagu arst on määranud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus
- väljaheite värvuse muutus

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus ja/või kõhu paisumine
- iiveldus
- kõhukinnisus
- seedehäire (düspepsia)
- kõhupuhitus

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- väike fosforisisaldus vereanalüüsi vastustes
- veri väljaheites
- hemorroidid

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- suur rauasisaldus vereanalüüsi vastustes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xoanacyli säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja pappkarbil pärast kuupäeva „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

Pärast pudeli esmast avamist kasutage pudeli sisu 2 kuu jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xoanacyl sisaldab

- Toimeaine on raud(III)tsitraat (koordinatiivse ühendina). Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 g raud(III)tsitraati (koordinatiivse ühendina, mis sisaldab 210 mg rauda).
- Teised koostisosad on eelželatiniseeritud tärklis ja kaltsiumstearaat tableti tuumas ning hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, päikeseloojangukollane FCF (E110), võlupunane AC (E129) ja indigokarmiin (E132) polümeerikattes (vt lõik 2 „Xoanacyl sisaldab päikeseloojangukollast FCF ja võlupunast AC“).

Kuidas Xoanacyl välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on virsikuvärvi ja ovaalsed (19 mm pikad, 7,2 mm paksud ja 10 mm laiad), mille ühel küljel on surutrükk „KX52“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelitesse, mis on suletud lastekindla keeratava polüpropüleenkorgiga ja on kuumsuletud alumiiniumfooliumis, milles on polüetüleenvooder ja kaks kotikest silikageeli, et kaitsta ravimit niiskuse eest.

Igas karbis on üks pudel, milles on 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Prantsusmaa

Tootja

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>