

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xoanacyl 1 g kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 g ferrisitraattia (kompleksiyhdisteenä, joka sisältää 210 mg ferrirautaa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,99 mg paraoranssi FCF:ää (E110) ja 0,70 mg alluranpunainen AC:tä (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Persikanvärinen soikea tabletti (19 mm pitkä, 7,2 mm paksu ja 10 mm leveä), jossa toisella puolella painatus KX52.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xoanacyl on tarkoitettu kroonista munuaistautia sairastavien aikuispotilaiden samanaikaisten seerumin fosforin suurentuneen pitoisuuden ja raudan puutteen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito on aloitettava munuaissairauksia sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Aloitusannos

Xoanacylin suositeltu aloitusannos:

- kroonista munuaistautia sairastavat potilaat, joita ei hoideta dialyysillä: 3 g vuorokaudessa
- Dialyysihoitoa saavat kroonista munuaistautia sairastavat potilaat, jotka eivät vielä saa fosfaatin sitojaa: 3–6 g päivässä rauta-arvojen ja seerumin fosforipitoisuuden perusteella
- Dialyysihoitoa saavat kroonista munuaistautia sairastavat potilaat, jotka saavat jo fosfaatin sitojaa ja siirtyvät Xoanacyliin: 6 g vuorokaudessa

Xoanacyl on otettava aterian yhteydessä tai heti sen jälkeen. Päivittäinen kokonaisannos on mahdollisuuksien mukaan jaettava tasaisesti päivän aterioille ja pyöristettävä lähimpään kokonaiseen kalvopäällysteiseen tablettiin. Jos päivittäistä kokonaisannosta ei voida jakaa tasaisesti, suurempi määrä tabletteja otetaan päivän suurimman aterian yhteydessä.

Xoanacylin tehoa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa dialyysipotilailla ilman samanaikaista hoitoa laskimonsisäisesti annettavalla raudalla ja/tai erythropoiesia stimuloivalla aineella (ESA) tarpeen mukaan.

Muu suun kautta otettava rautahoito ja fosfaattia sitova hoito on lopetettava, kun Xoanacyl-hoito aloitetaan. Laskimonsisäisesti annettavan raudan käytön vähentäminen tai lopettaminen voi myös olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Tätä lääkevalmistetta saavien potilaiden on noudatettava heille määrättyä vähäfosfaattista ruokavaliota.

Annoksen titraus

Rauta-arvoja (esim. hemoglobiinia, seerumin ferritiiniä ja transferrinin kylläisyyttä (TSAT)) ja seerumin fosforipitoisuuksia on seurattava 2–4 viikon kuluttua Xoanacyl-hoidon aloittamisesta tai annoksen muuttamisesta ja sen jälkeen noin 2–3 kuukauden välein. Annosta voidaan suurentaa tai pienentää 1–2 kalvopäällysteisellä tablettilla vuorokaudessa 2–4 viikon välein tarpeen mukaan, jotta rauta-arvot ja seerumin fosfori pysyvät suositelluilla tavoitetasoilla. Enimmäismäärä on 12 kalvopäällysteistä tablettia päivässä. Ylihoitamisen välttämiseksi on otettava huomioon valmisteeseen kaksoisvaikutus (ks. kohta 4.4).

On vain vähän tietoa yli 9 kalvopäällysteisen tabletin päiväannoksista kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa. Sen vuoksi yli 9:ää kalvopäällysteistä tablettia päivässä ei saa käyttää näille potilaille, ellei käytössä ole tehostettua seurantaa.

Hoito on keskeytettävä väliaikaisesti, jos kehittyy hypofosfatemia tai jos seerumin ferritiinipitoisuus on yli 700 ng/ml ja/tai TSAT-arvo on yli 40 prosenttia. Kun tilanne korjaantuu, hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.4).

Jos potilas unohtaa lääkeannoksen, häntä kehoitetaan jättämään unohtunut annos ottamatta.

Eriyisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.1).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tulee aloittaa hoito pienemmällä aloitusannoksella, joka on kolme kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Xoanacylin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä kokonaisina; niitä ei saa pureskella tai murskata, koska ne voivat aiheuttaa suun ja hampaiden värjäytymistä.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle
- aktiiviset vaikeat ruoansulatuskanavan häiriöt
- hemokromatoosi ja muut raudan kertymisen häiriöt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rauta-arvojen seuranta

Kaikkien tätä lääkevalmistetta saavien potilaiden seerumin varastorauta-arvoja (seerumin ferritiini ja TSAT) on seurattava vähintään neljännesvuosittain sen varmistamiseksi, että vaikutus on riittävä, ja sellaisen raudan ylikuormituksen välttämiseksi, jolla voi olla kielteisiä terveysvaikutuksia, kuten luun mineraalitiheyden pienentyminen.

Xoanacyl-hoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos seerumin ferritiinipitoisuus on yli 700 ng/ml ja/tai TSAT-arvo yli 40 %. Tässä tilanteessa on tarkistettava rautalisästrategiaa (tarvittaessa myös samanaikaista laskimonsisäistä raudan antamista).

Laskimonsisäisen rautahoidon ja erytropoiesia stimuloivien aineiden samanaikainen käyttö saattaa olla tarpeen etenkin dialyysipotilailla. Annokset on valittava huolellisesti, jotta saavutetaan asianmukainen hemoglobiinipitoisuus, ottaen huomioon tällaisille valmisteille suositellut tavoitteet. Laskimonsisäisen rautahoidon ja erytropoiesia stimuloivien aineiden tarve voi vaihdella ajan mittaan.

Seerumin ferritiini- ja TSAT-pitoisuudet kohoavat raudan laskimonsisäisen annon jälkeen. Siksi verinäytteet varastorauta-arvojen mittaamiseksi on otettava sopivana ajankohtana potilaan rautatilanteen selvittämiseksi laskimonsisäisen raudan annon jälkeen, ja tässä on otettava huomioon käytetty valmiste, annettu rautamäärä ja antotiheys. Verikokeet otetaan kuitenkin aikaisintaan seitsemän päivän kuluttua raudan laskimonsisäisestä annosta.

Xoanacylillä hoidettaville potilaille ei saa antaa muita suun kautta otettavia rautavalmisteita samanaikaisesti.

Seerumin fosforipitoisuuden seuranta

Kaikkien tätä lääkevalmistetta saavien potilaiden seerumin fosforipitoisuutta on seurattava vähintään neljännesvuosittain. Xoanacyl-hoito on keskeytettävä väliaikaisesti, jos potilaalla ilmenee hypofosfatemiaa (ks. kohta 4.8).

Xoanacylillä hoidettaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita fosfaatinsitoja.

Tulehduksellinen suolistosairaus ja ruoansulatuskanavan verenvuoto

Xoanacyl on vasta-aiheinen potilailla, joilla on aktiivisia vaikeita ruoansulatuskanavan häiriöitä (ks. kohta 4.3).

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aktiivinen oireinen tulehduksellinen suolistosairaus tai äskettäinen oireinen ruoansulatuskanavan verenvuoto. Xoanacyliä tulee käyttää näillä potilailla vain hyöty-/riskisuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen. Hoidon aloittamisen jälkeen ruoansulatuskanavan oireita on seurattava ja hoito on lopetettava, jos oireet pahenevat.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Ruoansulatuskanavaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten vaikeaa ripulia, vatsakipua ja pahoinvointia, on ilmoitettu, ja niiden ilmenemistä on seurattava (ks. kohta 4.8).

Xoanacylin käyttö on lopetettava, jos potilaalla on aktiivisia vaikeita ruoansulatuskanavan häiriöitä (ks. kohta 4.3).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,99 mg paraoranssi FCF:ää (E110) ja 0,70 mg alluranpunainen AC:tä (E129), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Koska sitraatin tiedetään lisäävän alumiinin imeytymistä, alumiinipohjaisten yhdisteiden (esim. alumiinihydroksidia sisältävät antasidit) käyttöä on vältettävä Xoanacyl-hoidon aikana.

Lääkevalmisteet, joista on annettu erityissuosituksia samanaikaisesta käytöstä Xoanacylin kanssa

Lääkevalmisteet, jotka saattavat vaikuttaa raudan imeytymiseen ruoansulatuskanavassa

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia Xoanacylin kanssa, eikä niitä tulisi ottaa samanaikaisesti, vaan vähintään kaksi tuntia ennen Xoanacylin ottamista tai vähintään kaksi tuntia sen jälkeen:

- kalsiumlisät
- kalsiumpohjaiset ja magnesiumpohjaiset antasidit (jotka sisältävät esimerkiksi magnesium- ja kalsiumoksidgeja, -hydroksidgeja tai -suoloja)

Lääkevalmisteet, joilla voi olla yhteisvaikutuksia Xoanacylin kanssa

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia Xoanacylin kanssa, eikä niitä tulisi ottaa samanaikaisesti, vaan vähintään kaksi tuntia ennen Xoanacylin ottamista tai vähintään kaksi tuntia sen jälkeen:

- levotyrokksiini (tyrokksiini). Koska rautapohjaisten valmisteiden tiedetään vähentävän levotyrokksiinin imeytymistä, levotyrokksiinin saatavuus voi heikentyä. Kilpirauhasen toimintaa on seurattava, erityisesti Xoanacyl-hoidon aloittamisen ja annoksen muuttamisen jälkeen. Levotyrokksiini-annosta voi olla tarpeen muuttaa Xoanacyl-hoidon aikana.
- tietyt Parkinsonin taudin hoidot (levodopa, benseratsidi, entakaponi)
- kaptopriili (angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjä, jossa on sulfhydryyliryhmä)
- rautaa kelatoivat aineet (esim. penisillamiini)
- bifosfonaatit (esim. alendronaattinatrium)
- metyylidopa (alfa-2-adrenergisen reseptorin agonisti)
- tietyt antibiootit: tetrasykliinit (esim. doksisykliini), kefdiniiri, fluorokinolonit (esim. siprofloksasiini, levofloksasiini). Terveillä miehillä ja naisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa Xoanacyl vähensi samanaikaisesti annetun siprofloksasiinin biologista hyötyosuutta (käyrän alle jäävän pinta-alan perusteella mitattuna) noin 45 %. Xoanacylin ja siprofloksasiinin välistä yhteisvaikutusta ei kuitenkaan ollut, kun ne otettiin kahden tunnin välein.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ferrisitraattikompleksiyhdisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai niitä on vain vähän. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden selvittämiseen. Xoanacylin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ferrisitraattikompleksiyhdiste ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Xoanacyl-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja Xoanacylin mahdollisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xoanacylillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset Xoanacylillä hoidetuilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla olivat ripuli, jota esiintyi 20,2 prosentilla potilaista, ja ulosteen värjäytyminen, jota esiintyi 19,5 prosentilla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella ilmoitetut haittavaikutukset (N=858) on esitetty taulukossa 1. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyysluokittelun mukaisesti. Yleisimmät haittavaikutukset ilmoitetaan ensin. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, kun kroonista munuaistautia sairastaville potilaille annettiin Xoanacyliä.

MedDRA- elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Hypofosfatemia	Raudan ylikuormitus
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, ulosteen värjäytyminen	Vatsakipu / vatsavaivat / vatsan turpoaminen, pahoinvointi, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat	Veriuloste, peräpukamat	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Yleisimmät haittavaikutukset ilmenivät elinjärjestelmäluokassa ruoansulatuselimistö (42,1 %), mukaan lukien vaikeat tapaukset (2,7 %) ja lääkkeen käytön keskeyttämiseen johtaneet tapaukset

(5,9 %). Vaikeita ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia olivat ripuli (1,3 %), vatsakipu (0,6 %) ja pahoinvointi (0,1 %). Yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut ruoansulatuselimistön haittavaikutus oli ripuli (3,4 %).

Raudan ylikuormitus

Ferritiini- ja TSAT-arvojen on havaittu nousevan turvallisten rajojen yläpuolelle Xoanacylin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Raudan yliannostus on vaarallista ja vaatii välittömiä toimenpiteitä. Raudan akuutin yliannostuksen oireita ovat oksentelu, ripuli, vatsakipu, ärtyneisyys ja uneliaisuus. Jos henkilön tiedetään tai epäillään ottaneen vahingossa tai tahallaan yliannoksen Xoanacyliä, hänet on vietävä välittömästi lääkäriin. Potilaalle on annettava parhaan tavanomaisen hoitokäytännön mukaista tukihoitoa ja oireenmukaista hoitoa, ja rautaa kelaavaa aineen, esimerkiksi deferoksamiinin, käyttöä on harkittava.

Xoanacylin yliannostus voi myös aiheuttaa hypofosfatemiaa, joka voi johtaa pahoinvointiin ja päänsärkyyn, ja siihen tulee antaa tavanomaista kliinistä hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lääkevalmisteet; hyperkalemia- ja hyperfosfatemialääkkeet, ATC-koodi: V03AE08

Vaikutusmekanismi

Tämän lääkevalmisteen vaikuttava aine on ferrisitraattikompleksiyhdiste. Se on suunniteltu siten, että sen pinta-ala on suuri, ja ferriraudan ja sitraatin moolisuhde on määritetty. Ferrisitraattikompleksiyhdisteen suuri pinta-ala vaikuttaa ferriraudan liukoisuuteen fysiologisessa pH-arvossa, minkä ansiosta osa ferriraudasta imeytyy ja toimittaa rautaa aineenvaihduntareittiin.

Ferrisitraattikompleksiyhdisteellä on kaksi vaikutusmekanismia, joista toinen liittyy ferriraudan lähteenä toimimiseen ja toinen liittyy fosforin imeytymisen vähentämiseen. Kaksoisvaikutusmekanismilla on suora vaikutus toiminnallisesti aktiivisen ehjän fibroblastikasvutekijän 23 (iFGF-23) vähentämiseen.

Suun kautta annon jälkeen liukoinen ferrirauta redusoituu ferrireduktaasin kautta ferromuodoksi ruoansulatuskanavassa. Kun hapettunut ferrirauta on kulkeutunut suoliston enterosyyttien läpi vereen, se kulkee verenkierrassa plasman transferriiniin sitoutuneena ja voi sitoutua hemoglobiiniin.

Kompleksin imeytymätön osa reagoi ruoansulatuskanavassa olevan ravinnosta peräisin olevan fosfaatin kanssa ja saostaa fosfaattia ferrisitraattifosfaattikompleksina. Tämä yhdiste on liukenematon ja erittyy ulosteeseen, jolloin ruoansulatuskanavasta imeytyvän fosfaatin määrä vähenee. Sitomalla fosfaattia ruoansulatuskanavassa ja vähentämällä sen imeytymistä ferrisitraattikompleksiyhdiste

pienentää seerumin fosforipitoisuutta. Imeytymisen jälkeen sitraatti muuttuu kudoksissa bikarbonaatiksi.

Kliininen teho

Ferrisitraattikompleksiyhdisteen tehoa on tutkittu kolmessa keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa samanaikaisen raudanpuutteen ja kohonneen seerumin fosforipitoisuuden hoidossa kroonista munuaistautia sairastavilla aikuispotilailla. Kahteen tutkimukseen osallistui kroonista munuaistautia sairastavia potilaita, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa ja yhteen tutkimukseen osallistui kroonista munuaistautia sairastavia dialyysipotilaita.

Tutkimus 1 (KRX-0502-204)

Yhteensä 149 tutkittavalla oli krooninen munuaistauti, jota ei hoidettu dialyysillä. Heillä oli raudanpuuteanemia (hemoglobiini $>9,0$ ja $<12,0$ g/dl [$>5,6$ ja $<7,5$ mmol/l], seerumin ferritiini ≤ 300 ng/ml, transferriinin kylläisyys [TSAT] ≤ 30 %) ja suurentunut seerumin fosforipitoisuus (≥ 4 ja <6 mg/dl [$\geq 1,3$ ja $<1,9$ mmol/l]), ja heidät satunnaistettiin saamaan joko ferrisitraattikompleksiyhdistettä (N=75) tai lumelääkettä (N=74). Aloitusannos oli 3 kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa, ja se titrattiin seerumin fosforipitoisuuden perusteella. Enimmäisannos oli 12 kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa.

Tehon yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma oli TSAT:n muutos lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä ja seerumin fosforipitoisuuden muutos lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä. Keskeisiä toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat seerumin ferritiinipitoisuuden, hemoglobiinin ja ehjän fibroblastikasvutekijä-23:n (iFGF-23) muutos lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä.

Tutkimukseen rekrytoinnin ajankohtana 20,3 prosentilla tutkittavista oli 3. vaiheen krooninen munuaistauti, 52,7 prosentilla 4. vaiheen tauti ja 25,7 prosentilla 5. vaiheen tauti. Potilaiden keski-ikä oli 65,1 vuotta (vaihteluväli 21–88 vuotta; 56,1 % oli ≥ 65 vuotta), ja heistä suurin osa oli valkoihoisia (77,7 %) ja naisia (64,9 %). Ferrisitraattikompleksiyhdisteen keskimääräinen päivittäinen annos oli 5,1 kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa.

Taulukossa 2 on yhteenveto raudan ja fosforin homeostaasiin liittyvistä ensisijaisista ja toissijaisista päätetapahtumista.

Taulukko 2: Tutkimus 1 – Yhteenveto ensisijaisten ja keskeisten toissijaisten päätetapahtumien tuloksista

Parametri		Lumelääke (N=69)	Ferrisitraattikompleksiyhdiste (N=72)
Seerumin TSAT, %	Lähtötilanne		
	Keskiarvo (keskihajonta)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	Viikko 12, muutos lähtötilanteesta		
	PN-keskiarvo (SE)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-	11,3 (1,70)
	95 %:n luottamusväli erolle		8,0; 14,7
	p-arvo	-	$<0,001^a$
Seerumin fosfori, mg/dl [a]	Lähtötilanne:		
	Keskiarvo (keskihajonta)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	Viikko 12, muutos lähtötilanteesta		
	PN-keskiarvo (SE)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)

	Ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE) 95 %:n luottamusväli erolle p-arvo	- -	-0,5 (0,10) -0,7; -0,3 <0,001 ^a
Seerumin ferritiini, ng/ml	Lähtötilanne Keskiarvo (keskihajonta) Viikko 12, muutos lähtötilanteesta PN-keskiarvo (SE) Ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE) 95 %:n luottamusväli erolle p-arvo	110,0 (80,88) -4,2 (7,67) - - -	115,8 (83,11) 73,3 (7,51) 77,5 (10,83) 56,2; 98,7 <0,001 ^a
Hemoglobiini, g/dl [b]	Lähtötilanne Keskiarvo (keskihajonta) Viikko 12, muutos lähtötilanteesta PN-keskiarvo (SE) Ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE) 95 %:n luottamusväli erolle lumelääkkeeseen verrattuna p-arvo	10,6 (1,07) -0,2 (0,10) - - -	10,5 (0,81) 0,4 (0,10) 0,6 (0,14) 0,4; 0,9 <0,001 ^a
iFGF-23, pg/ml	Lähtötilanne Keskiarvo (keskihajonta) Viikko 12, muutos lähtötilanteesta PN-keskiarvo (SE) Ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE) 95 %:n luottamusväli erolle p-arvo	263,2 (226,30) 17,4 (37,10) - - -	319,0 (577,48) -108 (36,21) -125 (52,42) -220; -21,7 0,017 [c]

Ensisijaisissa ja toissijaisissa tehon päätetapahtumissa käytettiin vaiheittaista hierarkkista testausstrategiaa.

CI = luottamusväli; iFGF-23 = ehjä fibroblastikasvutekijä-23; SD = keskihajonta; SE = keskivirhe; TSAT = transferriniin kylläisyys.

[a] arvot voidaan muuntaa yksikköön mmol/l käyttämällä muuntokerrointa 0,3229; [b] arvot voidaan muuntaa yksikköön mmol/l käyttämällä muuntokerrointa 0,6206; [c] ANCOVA-malli, jossa hoito on kiinteä vaikutus ja lähtötilanteen arvo kovariaatti.

Tutkimus 2 (KRX-0502-306)

Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli krooninen munuaistauti, jota ei hoidettu dialyysillä, ja raudanpuuteanemia (hemoglobiini $\geq 9,0$ ja $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5,6$ ja $\leq 7,1$ mmol/l], seerumin ferritiini ≤ 200 ng/ml ja TSAT ≤ 25 %), ja joiden seerumin fosforipitoisuus oli $\geq 3,5$ mg/dl [$\geq 1,1$ mmol/l]. Yhteensä 234 henkilöä satunnaistettiin saamaan joko ferrisitraattikompleksiyhdistettä (N=117) tai lumelääkettä (N=117) 16 viikon ajan. Aloitusannos oli 3 kalvopäällysteistä tablettia/vrk, ja tämän jälkeen annosta titrattiin hemoglobiiniarvojen mukaan. Enimmäisannos oli 12 kalvopäällysteistä tablettia/vrk. Viikolla 16 tutkittavat saattoivat siirtyä kahdeksan viikon jatkovaiheeseen, jossa kaikki tutkittavat saivat ferrisitraattikompleksiyhdistettä kolmena kalvopäällysteisenä tablettina/vrk. Annosta voitiin titrata kliinisen vasteen mukaan.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli hemoglobiinivasteen saaneiden osuus. Vasteen saaneiksi määritettiin tutkittavat, joiden hemoglobiinipitoisuus suureni $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l] missä tahansa vaiheessa 16 viikon lumelääkekontrolloidun vaiheen aikana. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat sekä rauta- että fosfori- arvot: hemoglobiinin, TSAT:n, seerumin ferritiinin sekä niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla hemoglobiinivaste oli pysyvä (keskimääräinen muutos $\geq 0,75$ g/dl [0,47 mmol/l] millä tahansa neljän viikon jaksolla 16 viikon lumekontrolloidun vaiheen aikana, jos myös $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l] saavutettiin tällä jaksolla), ja seerumin fosforin muutos lähtötilanteesta viikolle 16 mennessä.

Tutkimukseen rekrytoinnin ajankohtana 48,1 prosentilla tutkittavista oli 3. vaiheen krooninen munuaistauti, 42,1 prosentilla 4. vaiheen tauti ja 9,9 prosentilla 5. vaiheen tauti. Tutkittavien keski-ikä oli 65,4 vuotta (vaihteluväli 26–93 vuotta; 58,8 % oli ≥ 65 -vuotiaita), ja heistä suurin osa oli valkoihoisia (68,7 %) ja naisia (63,1 %). Ferrisitraattikompleksiyhdisteen keskimääräinen päivittäinen annos oli 5,0 kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto ensisijaisista ja toissijaisista päätetapahtumista.

Taulukko 3: Yhteenveto tutkimuksen 2 ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tuloksista

Parametri		Lumelääke (N=115)	Ferrisitraattikompleksiyhdiste (N=117)
Hemoglobiinivasteen saaneet, %	Satunnaistetun jakson aikana		
	% tutkittavista	19,1	52,1
	Ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)	-	33,0 (21,4; 44,6)
	p-arvo	-	<0,001 [c]
Pitkäkestoiset hemoglobiinivasteet, %	Satunnaistetun jakson aikana		
	% tutkittavista	14,8	48,7
	Ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)	-	33,9 (22,8; 45,1)
	p-arvo	-	<0,001 [c]
Hemoglobiini, g/dl [a]	Lähtötilanne		
	Keskiarvo (keskihajonta)	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	Viikko 16, muutos lähtötilanteesta		
	PN-keskiarvo (SE)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-	0,84 (0,13)
	95 %:n luottamusväli erolle		0,58; 1,10
TSAT, %	Lähtötilanne		
	Keskiarvo (keskihajonta)	19,6 (6,63)	20,2 (6,43)
	Viikko 16, muutos lähtötilanteesta		
	PN-keskiarvo (SE)	-0,6 (1,37)	17,8 (1,37)
	Ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-	18,4 (1,94)
	95 %:n luottamusväli erolle		14,6; 22,2

	p-arvo	-	<0,001 [d]
Seerumin ferritiini, ng/ml	Lähtötilanne		
	Keskiarvo (keskihajonta)	81,7 (58,26)	85,9 (55,74)
	Viikko 16, muutos lähtötilanteesta		
	PN-keskiarvo (SE)	-7,7 (9,23)	162,6 (9,00)
	Ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-	170,3 (12,89)
Seerumin fosfori, mg/dl [b]	95 %:n luottamusväli erolle		144,9; 195,7
	p-arvo	-	<0,001 [d]
	Lähtötilanne		
	Keskiarvo (keskihajonta)	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	Viikko 16, muutos lähtötilanteesta		
	PN-keskiarvo (SE)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
	Ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-	-0,21 (0,09)
	95 %:n luottamusväli erolle		-0,39; -0,03
	p-arvo	-	0,020 [d]

Ensisijaisissa ja toissijaisissa tehon päätetapahtumissa käytettiin vaiheittaista hierarkkista testausstrategiaa.

CI = luottamusväli; SD = keskihajonta; SE = keskivirhe; TSAT = transferrinin kylläisyys.

[a] arvot voidaan muuntaa yksikköön mmol/l käyttämällä muuntokerrointa 0,6206; [b] arvot voidaan muuntaa yksikköön mmol/l käyttämällä muuntokerrointa 0,3229 [c] kaksisuuntainen khin neliö -testi; [d] toistettujen mittausten sekamalli, jossa käytetään tekijöinä hoitoa, lähtötilanteen arvoa, lähtötilanteen jälkeistä viikkoa ja lähtötilanteen jälkeisten viikkojen hoidon yhteisvaikutuksia.

Tutkimus 3 (KRX-0502-304)

Tämä tutkimus oli avoin tutkimus, jonka vertailuryhmä sai aktiivista kontrollilääkettä. Se kesti 52 viikkoa, mitä seurasi neljän viikon lumelääkekontrolloitu vaihe. Tutkimukseen otettiin kroonista munuaistautia sairastavia dialyysihoidon saavia potilaita (hemodialyysi 3 kertaa viikossa tai peritoneaalidialyysi), joiden fosforipitoisuus oli koholla (seerumin fosforipitoisuus $\geq 6,0$ mg/dl [$\geq 1,9$ mmol/l]), kun käytössä olleiden fosfaattisitojen lopettamisen jälkeen oli pidetty tauko), ferritiini $< 1\,000$ ng/ml ja TSAT < 50 %. Tutkittavat (N=441) satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko ferrisitraattikompleksiyhdistettä (N=292) tai aktiivista kontrollilääkettä (N=149). Aktiivinen kontrolliryhmä sai kalsiumasetaatia, sevelameerikarbonaattia tai niiden yhdistelmää, jonka annos määräytyi lääkkeen viimeisen annoksen perusteella, kun lääkkeen lopettamisen jälkeen oli pidetty tauko, tai jos tutkittava ei jatkanut hoitoa samalla fosfaattisitojalla, lääkkeen tuoteinformaation mukaisesti tutkijan harkinnan mukaan. Tutkittavat saattoivat edelleen saada laskimonsisäisesti rautaa ja erytropoietiinia stimuloivia aineita kliinisen tarpeen mukaan. Lähtötilanteessa tutkimuspopulaatiosta 61 prosenttia (265/438) sai laskimonsisäisesti annettavaa rautaa ja 82 prosenttia (359/438) erytropoietiinia stimuloivia aineita. Ferrisitraattikompleksiyhdistettä saaneelle ryhmälle annettiin kuusi kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa, ja annos titrattiin seerumin fosforipitoisuuden perusteella. Enimmäisannos oli 12 kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa. Tämän 52 viikon aktiivisesti kontrolloidun vaiheen lopussa ferrisitraattikompleksiyhdistettä saaneet tutkittavat satunnaistettiin joko jatkamaan ferrisitraattikompleksiyhdisteen ottamista tai saamaan lumelääkettä vielä neljän viikon ajan.

Tutkimukseen osallistuneiden kroonista munuaistautia sairastavien dialyysipotilaiden keskimääräinen ikä oli 54,4 vuotta (vaihteluväli 19–90 vuotta; 20,5 % oli ≥ 65 vuotiaita). Suurin osa potilaista oli afroamerikkalaisia/mustia (53,0 %) ja miehiä (61,2 %). Ferrisitraattikompleksiyhdisteen

keskimääräinen päivittäinen annos 52 viikon aktiivisesti kontrolloidulla jaksolla oli 8,8 kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa.

Tehon ensisijaisena päätetapahtumana arvioitiin ferrisitraattikompleksiyhdistettä saaneen ryhmän seerumin fosforin muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 verrattuna tutkittaviin, jotka saivat sevelameerikarbonaattia ainoana aineena aktiivisessa kontrolliryhmässä (N = 78). Pienimmän neliösumman (PN-) keskiarvo (95 %:n luottamusväli) oli -2,03 mg/dl (-2,21; -1,86) ferrisitraattikompleksiyhdistettä saaneessa ryhmässä verrattuna PN-keskiarvoon -2,17 mg/dl (-2,51; -1,84) sevelameerikarbonaattiryhmässä; hoitojen välisen eron PN-keskiarvo oli 0,14 mg/dl (95 %:n luottamusväli erolle: -0,24; 0,52). Tämä vastaa seerumin fosforin keskimääräistä muutosta -0,66 mmol/l ferrisitraattikompleksiyhdistettä saaneessa ryhmässä ja -0,70 mmol/l sevelameeriryhmässä (ero 0,04 mmol/l).

Toissijaisissa tehon päätetapahtumissa arvioitiin ferrisitraattikompleksiyhdisteen hoitovaikutusta suhteessa aktiiviseen kontrolliryhmään (kaikki hoidot). Niitä olivat seerumin ferritiinipitoisuuden ja TSAT:n muutos lähtötilanteesta viikolle 52 ja laskimoon annettavan raudan ja erytropoiesia stimuloivan aineen kumulatiivinen käyttö viikolle 52 (mediaani päiväännos).

Neljän viikon lumekontrolloidussa vaiheessa seerumin fosforipitoisuus suureni ryhmässä, joka vaihtoi lumelääkkeeseen (PN-keskiarvo [95 %:n luottamusväli] viikon 52 lähtötilanteesta viikolle 56 oli 1,86 mg/dl [1,57; 2,15]). Ferrisitraattikompleksiyhdisteen käyttöä jatkaneessa ryhmässä arvo pieneni edelleen (-0,32 mg/dl [-0,61; -0,03]). Hoitojen eron PN-keskiarvo oli -2,18 (95 %:n luottamusväli erolle: -2,59; -1,77), joka oli merkitsevä (p < 0.0001).

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto toissijaisten päätetapahtumien tuloksista.

Taulukko 4: Yhteenveto toissijaisten päätetapahtumien tuloksista tutkimuksessa 3

Parametri		Aktiivinen kontrolli (N=146) [a]	Ferrisitraattikompleksiyhdiste (N=281)
Seerumin ferritiini, ng/ml	Lähtötilanne		
	Keskiarvo (keskihajonta)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	Viikko 52, muutos lähtötilanteesta		
	PN-keskiarvo (SE)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	PN-ero lumelääkkeeseen nähden (SE)	-	273,92 (42,57)
Seerumin TSAT, %	95 %:n luottamusväli erolle	-	190,22; 357,61
	p-arvo	-	<0,0001 [b]
	Lähtötilanne		
	Keskiarvo (keskihajonta)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	Viikko 52, muutos lähtötilanteesta		
Raudan anto laskimoon, mg/vrk	PN-keskiarvo (SE)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	PN-ero lumelääkkeeseen nähden (SE)	-	9,33 (1,58)
	95 %:n luottamusväli erolle	-	6,22; 12,44
	p-arvo	-	<0,0001 [b]
	Päivittäisen saannin mediaani 52 viikon aikana	3,83	1,87
	p-arvo	-	<0,0001 [c]
	Päivittäisen saannin mediaani 52 viikon aikana	993,46	755,80

ESA:n anto laskimoon, yksikköä/vrk	p-arvo	-	0,0473 [c]
---	--------	---	------------

Ensisijaisissa ja toissijaisissa tehon päätetapahtumissa käytettiin vaiheittaista hierarkkista testausstrategiaa.

CI = luottamusväli; SD = keskihajonta; SE = keskivirhe; TSAT = transferrinin kylläisyys; ESA = erytropoietinia stimuloiva aine

[a] sisältää kalsiumasetaatti, sevelameerikarbonaatti tai niiden yhdistelmä; [b] ANCOVA-malli, jossa hoito on kiinteä vaikutus ja tutkimuksen lähtötilanne kovariaatti; [c] kaksipuolinen Wilcoxonin järjestyssummatesti.

Post hoc -analyysissa seerumin hemoglobiinipitoisuus pieneni 52 viikon aikana kummassakin hoitoryhmässä (ks. taulukko alla). Laskua oli vähemmän ferrisitraattikompleksiyhdistettä saaneiden ryhmässä.

Taulukko 5: Yhteenveto hemoglobiinituloksista tutkimuksessa 3

Parametri		Aktiivinen kontrolli (N=146) [a]	Ferrisitraattikompleksiyhdiste (N=281)
Seerumin hemoglobiini, g/dl [b]	Lähtötilanne		
	Keskiarvo (keskihajonta)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	Viikko 52, muutos lähtötilanteesta		
	PN-keskiarvo (SE)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	PN-ero lumelääkkeeseen nähden (SE)	-	0,30 (0,14).
	95 %:n luottamusväli erolle	-	0,02; 0,57
	p-arvo	-	0,034 [c]

CI = luottamusväli, SD = keskihajonta, SE = keskivirhe

[a] sisältää kalsiumasetaatti, sevelameerikarbonaatti tai näiden yhdistelmä; [b] arvot voidaan muuntaa yksikköön mmol/l käyttämällä muuntokerrointa 0,6206; [c] ANCOVA-malli, jossa hoitoa käytetään kiinteänä vaikutuksena, ja tutkimuksen lähtötilanne on kovariaatti

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ferrisitraattikompleksiyhdisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen alaryhmän osalta krooniseen munuaistautiin liittyvän raudanpuuteanemian hoidossa, kun seerumin fosforipitoisuus on kohonnut (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Muodollisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty.

Suun kautta annon jälkeen liukoinen ferrirauta redusoituu ferrireduktaasin vaikutuksesta ferromuodoksi ruoansulatuskanavassa. Enterosyyttien kautta vereen siirtymisen jälkeen hapettunut rauta sitoutuu verenkierrossa plasman transferrini-proteiiniin. Se jakautuu pääasiassa maksaan, pernaan ja luuytimeen ja se saadaan elimistön käyttöön, kun se liitetään punasoluihin.

Ferrisitraattikompleksiyhdisteestä imeytymätön rauta on vuorovaikutuksessa ruoansulatuskanavassa olevan fosfaatin kanssa ja muodostaa ferrisitraattifosfaattikompleksin, joka on ulosteeseen erittyvä liukenematon kompleksi.

Imeytymisen jälkeen sitraatti muuttuu kudoksissa bikarbonaatiksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ferrisitraattikompleksiyhdisteen primaarisen toksisuuden kohde-elin rotilla ja koirilla tehdyissä toistetun annoksen oraalista toksisuutta koskevissa tutkimuksissa on ruoansulatuskanava. 42 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ferrisitraattihoitoa saaneilla koirilla, joka on herkin laji, havaittiin ruskeaa pigmentaatiota, joka kuvasi raudan ylikuormitusta ja johti maksavaurioon. Turvallisuusmarginaali haitattomalla vaikutustasolla (NOAEL) on 1,1 kehon pinta-alan perusteella ihmiselle ehdotetulla enimmäishoitoannoksella 200 mg/kg (12 g/vrk).

Ferrisitraattikompleksiyhdiste ei ollut mutageeninen bakteerimutageenisuustestissä (Amesin testi) eikä klastogeeninen kromosomipoikkeavuustestissä kiinankääpiöhamsterin fibroblasteissa.

Karsinogeenisuustutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet, että rautayhdisteet ja sitruunahappo eivät ole karsinogeenisia hiirillä ja rotilla, kun niitä annetaan lihakseen tai ihon alle.

Ferrisitraattikompleksiyhdisteen vaikutusta lisääntymiskyvyn heikentymiseen tai sikiön epämuodostumien aiheutumiseen ei ole arvioitu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Esigelatinoitu tärkkelys Kalsiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini

Paraoranssi FCF (E110)

Alluranpunainen AC (E129)

Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Purkin ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 2 kuukautta

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 30 °C:ssa.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Korkeatiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistetut purkit on suljettu lapsiturvallisilla polypropeenista valmistetuilla kierrekorkeilla ja alumiinikalvolla, jossa on polyeteenistä valmistettu lämpövuoraus, ja purkissa on kaksi silikageelipussia.

Yksi purkki sisältää 200 kalvopäällysteistä tablettia, ja se on pakattu pahvipakkaukseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1923/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkitsevään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xoanacyl 1 g kalvopäällysteiset tabletit
ferrisitraatti (kompleksiyhdisteenä)

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 g ferrisitraattia (kompleksiyhdisteenä, joka sisältää 210 mg ferrirautaa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssi FCF:ää (E110) ja alluranpunainen AC:tä (E129). Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

200 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Ei saa pureskella eikä murskata.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä yli 30 °C:ssa.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1923/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

xoanacyl

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xoanacyl 1 g kalvopäällysteiset tabletit
Ferrisitraatti (kompleksiyhdisteenä)

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 g ferrisitraattia (kompleksiyhdisteenä, joka sisältää 210 mg ferrirautaa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssi FCF:ää (E110) ja alluranpunainen AC:tä (E129). Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

200 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Ei saa pureskella eikä murskata.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Purkin ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 2 kuukautta

Avaamispäivämäärä: __/__/__

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä yli 30 °C:ssa.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1923/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xoanacyl 1 g kalvopäällysteiset tabletit ferrisitraatti (kompleksiyhdisteenä)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xoanacyl on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xoanacyliä
3. Miten Xoanacyliä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xoanacylin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xoanacyl on ja mihin sitä käytetään

Xoanacyl on lääkevalmiste, joka vaikuttaa sitomalla fosforia ja joka sisältää rautaa. Sitä käytetään aikuisille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja joilla on suuri veren fosforipitoisuus ja raudanpuute.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla fosforia ei poistu riittävästi elimistöstä. Tällöin veren fosforipitoisuus voi kohota suureksi, ja kudoksiin kertyy kalsiumia (kalkkiutuminen), mikä aiheuttaa ongelmia, kuten punasilmäisyyttä, ihon kutinaa ja luukipua. Monissa elintarvikkeissa on fosforia. Xoanacyl kiinnittyy ruoasta saatavaan fosforiin ruoansulatuskanavassa (mahassa ja suolistossa) ja estää sen imeytymistä vereen. Xoanacyliin kiinnittynyt fosfori poistuu elimistöstä ulosteen mukana.

Rauta-arvot voivat olla pienempiä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta. Raudanpuute voi aiheuttaa anemiaa (punasolujen vähyyttä). Xoanacyl luovuttaa rautaa elimistöön.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xoanacyliä

Hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa.

Älä käytä Xoanacyliä

- jos olet allerginen ferrisitraatille (kompleksiyhdisteenä) tai tämän lääkevalmisteen jollekin muulle ainesosalle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea maha- tai suolistosairaus
- jos sinulla on hemokromatoosi (tila, jossa elimistöön imeytyy ruoasta liikaa rautaa), tai jokin muu sairaus, johon liittyy raudan imeytymistä suurina määrinä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Xoanacyliä, jos sinulla on

- suolistotulehdus tai mahaverenvuoto (ks. kohta 2 ”Älä käytä Xoanacyliä”)
- meneillään oleva vaikea maha- ja suolistosairaus (ks. kohta 2 ”Älä ota Xoanacyliä”).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Xoanacylin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Xoanacyl

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Seuraavia lääkevalmisteita ei saa ottaa Xoanacyl-hoidon aikana:

- alumiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään mahan happamuuden vähentämiseen: antasidit, kuten alumiinihydroksidi
- muut rautaa sisältävät lääkevalmisteet, jotka otetaan suun kautta.

Lääkärisi saattaa neuvoa sinua ottamaan nämä lääkkeet vähintään kaksi tuntia ennen Xoanacyl-valmisteen ottamista tai aikaisintaan kaksi tuntia sen jälkeen:

- kilpirauhasen vajaatoiminnan (kilpirauhashormonin puutos) hoitoon tarkoitettu lääke levotyroksiini. Levotyroksiinin annosta voi olla tarpeen muuttaa Xoanacyl-hoidon aikana
- bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettut antibioottilääkkeet: siprofloksasiini, levofloksasiini, doksisykliini, kefdiniiri
- Parkinsonin taudin hoitoon käytettävät lääkkeet: levodopa, benseratsidi, entakaponi
- korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet: kaptopriili, metyyliidopa
- lääke, jota käytetään nivelreuman, Wilsonin taudin, kystinurian ja lyijymyrkytyksen hoitoon: penisillamiini
- luukadon hoitoon ja luun uudelleenmuodostumisen tukemiseen käytettävät lääkkeet: alendronaattinatrium, kalsium
- kalsiumia ja magnesiumia sisältävät lääkkeet, joita käytetään mahan happamuuden vähentämiseen: antasidit, kuten magnesiumin ja kalsiumin oksidit, hydroksidit tai suolat.

Raskaus, imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Ei tiedetä, vaikuttaako Xoanacyl syntymättömiin vauvoihin. Xoanacylin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Jos voit tulla raskaaksi, sinun täytyy käyttää jotakin ehkäisyä hoidon ajan. Jos tulet raskaaksi hoidon aikana, kysy neuvoa lääkäriltä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Xoanacyl äidinmaitoon. Kerro lääkärille, jos haluat imettää tämän lääkkeen käytön aikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Xoanacyl-hoidosta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xoanacylillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Xoanacyl sisältää paraoranssi FCF:ää (E110) ja alluranpunainen AC:tä (E129)

Nämä apuaineet voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Xoanacyliä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinua on ehkä neuvottu noudattamaan erityisruokavaliota, jotta veresi fosforipitoisuus ei nousisi suureksi. Jos näin on, ruokavalion noudattamista on jatkettava, vaikka ottaisit Xoanacyliä.

Enimmäisannos on 12 kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa.

Suositeltu aloitusannos:

- Jos et saa dialyysihoitoa: yksi kalvopäällysteinen tabletti kolme kertaa vuorokaudessa, päivän pääaterioiden yhteydessä tai heti niiden jälkeen
- Jos saat dialyysihoitoa ja jos et ole vielä saanut lääkettä, joka alentaa fosforipitoisuutta: 1 tai 2 kalvopäällysteistä tablettia kolme kertaa vuorokaudessa, päivän pääaterioiden yhteydessä tai heti niiden jälkeen
- Jos saat dialyysihoitoa ja käytät jo lääkettä, joka alentaa fosforipitoisuutta: kaksi kalvopäällysteistä tablettia kolme kertaa vuorokaudessa, päivän pääaterioiden yhteydessä tai heti niiden jälkeen.

Lääkäri voi pienentää tai suurentaa aloitusannosta veren rauta- ja fosforipitoisuuden mukaan. Lääkäri seuraa veren rauta- ja fosforipitoisuutta säännöllisesti. Nämä verikokeet voivat olla osa munuaissairautesi tavallisia verikokeita.

Jos sinulla on vaikea maksasairaus, suositeltu aloitusannos on 1 kalvopäällysteinen tabletti kolme kertaa vuorokaudessa.

Antotapa

Nielaise kalvopäällysteiset tabletit kokonaisina vesilasillisen kanssa. Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa pureskella eikä murskata, koska rauta voi aiheuttaa suun ja hampaiden värjäytymistä. Lääkärisi kertoo, kuinka monta tablettia sinun tulee ottaa aterian yhteydessä.

Jos otat enemmän Xoanacyliä kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta Xoanacyl-tablettia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai myrkytystietokeskukseen.

Sinulla saattaa ilmetä pahoinvointia tai ripulia, vatsakipua, päänsärkyä, ärtyneisyyttä tai uneliaisuutta. Lääkäri saattaa joutua antamaan hoitoa liiallisen raudan poistamiseksi elimistöstäsi.

Veresi fosforipitoisuus voi olla liian alhainen. Lääkäri voi keskeyttää hoidon väliaikaisesti.

Jos unohdat ottaa Xoanacyliä

Ota seuraava annos normaaliin aikaan aterian yhteydessä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Xoanacylin oton

On tärkeää, että jatkat Xoanacylin ottamista niin kauan kuin lääkärisi määrää sitä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle kymmenestä):

- ripuli

- värjäytynyt uloste

Yleiset haittavaikutukset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä):

- vatsakipu, vatsan epämiellyttävä tunne ja/tai turvotus
- pahoinvointi
- ummetus
- ruoansulatushäiriö (dyspepsia)
- ilmavaivat

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa aiheutua enintään yhdelle henkilölle 100:sta):

- pieni fosforipitoisuus verikoetuloksissa
- verta ulosteessa
- peräpukamat

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- suuri rautapitoisuus verikoetuloksissa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xoanacylin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen.

Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Älä säilytä yli 30 °C:ssa.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Käytettävä kahden kuukauden kuluessa purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xoanacyl sisältää

- Vaikuttava aine on ferrisitraatti (kompleksiyhdisteenä). Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 g ferrisitraattia (kompleksiyhdisteenä, joka sisältää 210 mg ferrirautaa).
- Muut aineet ovat esigelatinoitu tärkkelys ja kalsiumstearaatti ydintabletissa ja hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), triasetiini, paraoranssi FCF (E110), alluranpunainen AC (E129) ja indigokarmiini (E132) kalvopinnoitteessa (ks. kohta 2 "Xoanacyl sisältää paraoranssi FCF:ää ja alluranpunainen AC:tä").

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat persikanvärisiä soikeita tabletteja (19 mm pitkiä, 7,2 mm paksuja ja 10 mm leveitä), ja niissä on painatus "KX52" yhdellä puolella.

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu korkeatiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettuun purkkiin. Purkissa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki, alumiinikalvo, joka on tiivistetty polyeteenitiivisteellä, ja kaksi silikageelipussia valmisteen suojaamiseksi kosteudelta. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden purkin, jossa on 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Ranska

Valmistaja

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>