

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xoanacyl 1 g comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1 g de citrate ferrique (sous forme de complexe de coordination, contenant 210 mg de fer ferrique).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 0,99 mg de jaune soleil FCF (E110) et 0,70 mg de rouge allura AC (E129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

De couleur pêche, de forme ovale (19 mm de long, 7,2 mm d'épaisseur et 10 mm de large) et portant l'inscription «KX52» sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xoanacyl est indiqué pour le traitement concomitant de l'élévation du taux de phosphore sérique et de la carence en fer chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles rénaux.

Dose initiale

La dose initiale recommandée de Xoanacyl est de:

- pour les patients atteints d'IRC dialysés: 3 g par jour;
- pour les patients atteints d'IRC dialysés qui ne reçoivent pas encore de chélateur de phosphate: 3 à 6 g par jour en fonction des paramètres reflétant le statut martial et des taux de phosphore sérique;
- pour les patients atteints d'IRC dialysés qui reçoivent déjà un chélateur de phosphate et qui passent à Xoanacyl: 6 g par jour.

Le Xoanacyl doit être pris avec ou immédiatement après les repas. Dans la mesure du possible, la dose quotidienne totale doit être répartie équitablement entre les repas de la journée, arrondie au comprimé pelliculé entier le plus proche; si la dose quotidienne totale ne peut être divisée de manière égale, le nombre le plus élevé de comprimés pelliculés doit être pris avec le repas le plus copieux de la journée.

L'efficacité de Xoanacyl n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques réalisés chez des patients dialysés sans permettre un traitement concomitant avec du fer et/ou un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) administrés par voie intraveineuse selon les besoins.

Les autres traitements à base de fer et de chélateurs de phosphate administrés par voie orale doivent être interrompus dès le début du traitement par Xoanacyl. Une réduction ou une interruption de l'administration de fer par voie intraveineuse peut également être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Les patients qui reçoivent ce médicament doivent respecter le régime pauvre en phosphate qui leur a été prescrit.

Titration des doses

Les paramètres reflétant le statut martial [par exemple, l'hémoglobine, la ferritine sérique et la saturation de la transferrine (TSAT)] et les concentrations de phosphore sérique doivent être surveillés dans les deux à quatre semaines qui suivent l'introduction ou le changement de la dose de Xoanacyl, et approximativement tous les deux à trois mois après stabilisation. La dose peut être augmentée ou réduite de 1 à 2 comprimés pelliculés par jour à intervalles de deux à quatre semaines selon les besoins, afin de maintenir les paramètres reflétant le statut martial et le taux de phosphore sérique aux niveaux cibles recommandés, avec un maximum de 12 comprimés pelliculés par jour. Il convient de tenir compte du double effet du produit afin d'éviter un traitement excessif (voir rubrique 4.4).

Les données disponibles concernant les doses supérieures à 9 comprimés pelliculés par jour chez les patients atteints d'IRC non dialysés sont limitées. Par conséquent, chez ces patients, des doses supérieures à 9 comprimés pelliculés par jour ne doivent pas être prescrites, sauf si une surveillance renforcée est mise en œuvre.

Le traitement doit être temporairement interrompu en cas d'apparition d'une hypophosphatémie ou si la ferritine sérique est supérieure à 700 ng/ml et/ou si la TSAT dépasse 40 %. Une fois le problème résolu, le traitement pourrait être réinstauré à une dose plus faible (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose au cours de la journée, il convient d'indiquer aux patients de ne pas prendre la dose oubliée lors du repas suivant.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent commencer le traitement avec une dose initiale plus faible, à savoir 3 comprimés pelliculés par jour.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xoanacyl chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour usage par voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers; ils ne doivent pas être mâchés ou écrasés, car ils sont susceptibles de provoquer une décoloration de la bouche et des dents.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- troubles gastro-intestinaux actifs graves;
- hémochromatose et autres troubles de l'accumulation du fer.

4.4 Mises en garde particulières et précautions d'emploi

Surveillance des paramètres reflétant le statut martial

Tous les patients recevant ce médicament doivent faire l'objet d'une surveillance au moins trimestrielle des paramètres de stockage du fer sérique (ferritine sérique et TSAT) afin de garantir un effet suffisant et d'éviter une surcharge en fer susceptible d'avoir des conséquences négatives sur la santé, telles qu'une réduction de la densité osseuse.

L'administration de Xoanacyl doit être temporairement interrompue si la ferritine sérique est supérieure à 700 ng/ml et/ou si la TSAT dépasse 40 %. Dans ce cas, la stratégie de supplémentation en fer (y compris, le cas échéant, l'administration concomitante de fer par voie intraveineuse) devra être révisée.

Un traitement par administration concomitante de fer et d'ASE par voie intraveineuse peut s'avérer nécessaire, en particulier chez les patients dialysés. Les doses doivent être soigneusement sélectionnées pour atteindre les taux d'hémoglobine requis, en tenant compte des valeurs cibles recommandées pour ces produits. Les besoins en fer et en ASE administrés par voie intraveineuse peuvent varier au fil du temps.

Les taux de ferritine sérique et de TSAT augmentent après l'administration de fer en intraveineuse. Dès lors, les échantillons sanguins destinés à la mesure des paramètres de stockage du fer devront être prélevés au moment approprié, afin qu'ils reflètent le bilan martial du patient après l'administration de fer en intraveineuse, compte tenu du produit utilisé, de la quantité de fer administrée et de la fréquence de l'administration, et au moins sept jours après l'administration en intraveineuse.

Aucun traitement concomitant par d'autres préparations à base de fer administrées par voie orale ne doit être prescrit aux patients sous Xoanacyl.

Surveillance des taux de phosphore sérique

Les taux de phosphore sérique de l'ensemble des patients recevant ce médicament doivent faire l'objet d'une surveillance au moins trimestrielle. Xoanacyl doit être temporairement interrompu en cas d'apparition d'une hypophosphatémie (voir rubrique 4.8).

Aucun traitement concomitant par chélateurs de phosphate ne doit être prescrit aux patients sous Xoanacyl.

Maladie inflammatoire de l'intestin et saignements gastro-intestinaux

Xoanacyl est contre-indiqué chez les patients présentant de graves troubles gastro-intestinaux actifs (voir rubrique 4.3).

Les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin active et symptomatique et ayant récemment présenté des saignements gastro-intestinaux symptomatiques ont été exclus des études cliniques. Chez ces patients, Xoanacyl ne doit être utilisé qu'après une minutieuse évaluation bénéfice/risque. Une surveillance des symptômes gastro-intestinaux doit débuter dès l'introduction du traitement, avec interruption en cas d'exacerbation.

Troubles gastro-intestinaux

Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été signalés, notamment des cas graves de diarrhée, des douleurs abdominales et des nausées, dont la survenue doit faire l'objet d'un suivi (voir rubrique 4.8). L'administration de Xoanacyl doit être interrompue chez les patients présentant de graves troubles gastro-intestinaux actifs (voir rubrique 4.3).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 0,99 mg de jaune soleil FCF (E110) et 0,70 mg de rouge allura AC (E129), susceptibles de provoquer une réaction allergique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation concomitante non recommandée

Étant donné que l'on sait que le citrate augmente l'absorption de l'aluminium, les composés à base d'aluminium (par exemple, les antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium) doivent être évités pendant le traitement sous Xoanacyl.

Médicaments faisant l'objet de recommandations particulières en vue d'une utilisation concomitante avec Xoanacyl

Médicaments pouvant agir sur l'absorption du fer dans le tractus gastro-intestinal (GI)

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec Xoanacyl et ne doivent pas être pris en même temps, mais au moins deux heures avant ou après l'administration de Xoanacyl:

- les compléments calciques;
- les antiacides à base de calcium et de magnésium (contenant par exemple des oxydes, des hydroxydes ou des sels de magnésium et de calcium).

Médicaments susceptibles d'interagir avec Xoanacyl

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec Xoanacyl et ne doivent pas être pris en même temps, mais au moins deux heures avant ou après l'administration de Xoanacyl:

- la lévothyroxine (thyroxine). Une réduction de la disponibilité de la lévothyroxine pourrait se produire, étant donné que les préparations à base de fer sont connues pour réduire l'absorption de la lévothyroxine. La fonction thyroïdienne doit être surveillée, en particulier après le début du traitement et les ajustements de dose de Xoanacyl. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de lévothyroxine au cours du traitement par Xoanacyl;
- certains traitements antiparkinsoniens (lévodopa, bensérazide, entacapone);
- le captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec groupement sulfhydryle);
- les agents chélateurs du fer (par exemple, la pénicillamine);
- les biphosphonates (par exemple, l'alendronate sodique);
- la méthyl dopa (agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques);
- certains antibiotiques: les tétracyclines (par exemple, la doxycycline), le cefdinir, les fluoroquinolones (par exemple, la ciprofloxacine, la lévofloxacine). Lors des études portant sur les interactions médicamenteuses chez les femmes et les hommes sains, Xoanacyl a réduit d'environ 45 % la biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée de manière concomitante [mesurée par l'aire sous la courbe (ASC)]. Aucune interaction n'a cependant été observée lorsque les prises de Xoanacyl et de ciprofloxacine intervenaient à deux heures d'écart.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données relatives à l'utilisation du complexe de coordination de citrate ferrique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre d'en tirer des conclusions sur la toxicité reproductive. Xoanacyl n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ignore si les métabolites/le complexe de coordination de citrate ferrique sont excrétés dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il s'agira de décider d'interrompre ou non l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Xoanacyl ou d'y renoncer, compte tenu du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'influence potentielle de Xoanacyl sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xoanacyl n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Parmi les effets indésirables les plus couramment observés chez les patients atteints d'IRC traités par Xoanacyl figurent la diarrhée et la décoloration des selles, étant respectivement survenues chez 20,2 % et 19,5 % des patients.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sur la base d'études cliniques menées sur des patients atteints d'IRC (N = 858) sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes (CSO) et par fréquence, en commençant par l'effet indésirable le plus fréquent. Les fréquences des effets indésirables sont définies selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 1: effets indésirables observés au cours des études cliniques lors desquelles Xoanacyl a été administré à des patients atteints d'IRC.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypophosphatémie	Surcharge en fer

Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, décoloration des selles	Douleur/gêne/distension abdominales, nausées, constipation, dyspepsie, flatulences	Hématochézie, hémorroïdes	
-----------------------------	-----------------------------------	--	---------------------------	--

Description de certains effets indésirables

Troubles du tractus gastro-intestinal

Les effets indésirables les plus fréquents sont survenus dans la classe de systèmes d'organes «Affections gastro-intestinales» (42,1 %), y compris les cas graves (2,7 %) et les cas ayant conduit à l'interruption du traitement (5,9 %). Parmi les effets indésirables gastro-intestinaux graves figuraient la diarrhée (1,3 %), les douleurs abdominales (0,6 %) et les nausées (0,1 %). Les effets indésirables gastro-intestinaux ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient le plus souvent dus à des diarrhées (3,4 %).

Surcharge en fer

Des augmentations de la ferritine et de la TSAT supérieures aux seuils de sécurité ont été observées en raison de l'utilisation de Xoanacyl (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage de fer est dangereux et nécessite une attention immédiate. Parmi les symptômes du surdosage aigu de fer figurent les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, l'irritabilité et la somnolence. Il convient de consulter immédiatement un médecin si l'on constate ou soupçonne qu'une personne a accidentellement ou délibérément ingéré trop de Xoanacyl. Des mesures de soutien et un traitement symptomatique respectant les meilleures normes de soins médicaux doivent être mis en œuvre et l'utilisation d'un chélateur du fer tel que la déféroxamine doit être envisagée.

Le surdosage de Xoanacyl peut également provoquer une hypophosphatémie susceptible d'entraîner des nausées et des maux de tête, et devrait être traité conformément à la pratique clinique standard.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: tous les autres produits thérapeutiques; médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie, code ATC: V03AE08

Mécanisme d'action

La substance active de ce médicament contient un complexe de coordination de citrate ferrique spécifiquement conçu pour avoir une surface élevée et un rapport molaire défini entre le fer ferrique et le citrate. La surface élevée du complexe de coordination de citrate ferrique a une incidence sur la solubilité du fer ferrique au pH physiologique et permet à une partie du fer ferrique d'être absorbée et de fournir du fer à la voie métabolique.

Le complexe de coordination de citrate ferrique présente un double mécanisme d'action, l'un étant associé à l'apport d'une source de fer ferrique et l'autre à la diminution de l'absorption du phosphore. Le double mécanisme d'action a une incidence directe sur la réduction du facteur de croissance des fibroblastes 23 intact (iFGF-23) fonctionnellement actif.

Après administration orale, le fer ferrique soluble est réduit de la forme ferrique à la forme ferreuse par la ferriréductase dans le tractus gastro-intestinal (GI). Après passage à travers les entérocytes dans le sang, le fer ferrique oxydé circule lié à la protéine plasmatique transferrine et peut pénétrer dans l'hémoglobine.

La partie non absorbée du complexe réagit avec le phosphate d'origine alimentaire dans le tractus GI et précipite le phosphate sous forme de complexe de phosphate de citrate ferrique. Ce composé est insoluble et excrété dans les selles, ce qui a pour effet de réduire la quantité de phosphate absorbée dans le tractus GI. Le complexe de coordination du citrate ferrique permet de réduire les taux de phosphore sérique en liant le phosphate dans le tractus GI et en réduisant son absorption. Après absorption, le citrate est transformé en bicarbonate par les tissus.

Efficacité clinique

Trois études cliniques pivots ont été menées pour étayer l'efficacité du complexe de coordination de citrate ferrique pour traiter la carence en fer et l'élévation du taux de phosphore sérique concomitantes chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC). Deux études ont porté sur des patients atteints d'IRC non dépendants de la dialyse (NDD) et une étude a porté sur des patients atteints d'IRC dépendants de la dialyse (DD).

Étude 1 (KRX-0502-204)

Au total, 149 sujets IRC NDD présentant une anémie ferriprive [hémoglobine $> 9,0$ et $< 12,0$ g/dl ($> 5,6$ et $< 7,5$ mmol/l), ferritine sérique ≤ 300 ng/ml, saturation de la transferrine (TSAT) ≤ 30 %] et un taux élevé de phosphore sérique [≥ 4 et < 6 mg/dl ($\geq 1,3$ et $< 1,9$ mmol/l)] ont été randomisés pour recevoir soit un complexe de coordination de citrate ferrique (N = 75), soit un placebo (N = 74). La dose initiale était de 3 comprimés pelliculés par jour, ajustée en fonction des taux de phosphore sérique, la dose maximale étant de 12 comprimés pelliculés par jour.

Les critères d'évaluation de l'efficacité coprimaires étaient la variation de la TSAT par rapport à la valeur initiale à la semaine 12 et la variation du taux de phosphore sérique par rapport à la valeur initiale à la semaine 12. Parmi les critères d'évaluation de l'efficacité secondaires clés figurait la variation de la ferritine sérique, de l'hémoglobine et du facteur de croissance des fibroblastes intact 23 (iFGF-23) par rapport à la valeur initiale à la semaine 12.

Lors de l'inscription à l'étude, 20,3 %, 52,7 % et 25,7 % des sujets présentaient respectivement des antécédents d'IRC de stade 3, 4 et 5. L'âge moyen des sujets était de 65,1 ans (intervalle de 21 à 88 ans; $56,1$ % ≥ 65 ans), la majorité étant caucasienne (77,7 %) et féminine (64,9 %). La dose quotidienne moyenne de complexe de coordination de citrate ferrique était de 5,1 comprimés pelliculés par jour.

Les critères d'évaluation primaires et secondaires relatifs à l'homéostasie du fer et du phosphore sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2: étude 1 – résumé des résultats concernant les critères d'évaluation primaires et secondaires clés

Paramètre		Placebo (N = 69)	Complexe de coordination de citrate ferrique (N = 72)
TSAT sérique, en %	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	Semaine 12, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Différence par rapport au placebo (ES)	-	11,3 (1,70)
	IC à 95 % pour la différence		8,0; 14,7
	Valeur-p	-	< 0,001 ^a
Phosphore sérique, mg/dl [a]	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	Semaine 12, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Différence par rapport au placebo (ES)	-	-0,5 (0,10)
	IC à 95 % pour la différence		-0,7; - 0,3
	Valeur-p	-	< 0,001 ^a
Ferritine sérique, ng/ml	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	Semaine 12, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Différence par rapport au placebo (ES)	-	77,5 (10,83)
	IC à 95 % pour la différence		56,2; 98,7
	Valeur-p	-	< 0,001 ^a
Hémoglobine, g/dl [b]	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	10,6 (1,07)	10,5 (0,81)
	Semaine 12, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	-0,2 (0,10)	0,4 (0,10)
	Différence par rapport au placebo (ES)	-	0,6 (0,14)
	IC à 95 % de la différence par rapport au placebo		0,4; 0,9
	Valeur-p	-	< 0,001 ^a
iFGF-23, pg/ml	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
	Semaine 12, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
	Différence par rapport au placebo (ES)	-	-125 (52,42)
	IC à 95 % pour la différence		-220, - 21,7
	Valeur-p	-	0,017 [c]

Une stratégie d'essai séquentielle hiérarchique a été utilisée pour les critères d'évaluation de l'efficacité primaires et secondaires.

IC = intervalle de confiance; iFGF-23 = facteur de croissance des fibroblastes intact 23; SD = standard deviation = écart-type; ES = erreur standard; TSAT = saturation de la transferrine.

[a] valeurs pouvant être estimées en mmol/l à l'aide d'un facteur de conversion de 0,3229; [b] valeurs pouvant être estimées en mmol/l à l'aide d'un facteur de conversion de 0,6206; [c] modèle ANCOVA avec le traitement comme effet fixe et la valeur initiale de l'étude comme covariable.

Étude 2 (KRX-0502-306)

Des sujets atteints d'IRC NDD et d'anémie ferriprive [hémoglobine $\geq 9,0$ et $\leq 11,5$ g/dl ($\geq 5,6$ et $\leq 7,1$ mmol/l), ferritine sérique ≤ 200 ng/ml et TSAT ≤ 25 %] avec phosphore sérique $\geq 3,5$ mg/dl ($\geq 1,1$ mmol/l) ont participé à l'étude. Au total, 234 sujets ont été randomisés pour recevoir soit un complexe de coordination de citrate ferrique (N = 117), soit un placebo (N = 117) pendant 16 semaines, avec une dose initiale de 3 comprimés pelliculés par jour, qui a ensuite été ajustée en fonction des taux d'hémoglobine avec une dose maximale de 12 comprimés pelliculés par jour. À la semaine 16, les sujets ont pu participer à une phase d'extension de 8 semaines au cours de laquelle tous les sujets ont reçu un complexe de coordination de citrate ferrique à 3 comprimés pelliculés par jour pouvant être ajusté en fonction de la réponse clinique.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de répondants caractérisés par une augmentation du taux d'hémoglobine, définis comme des sujets présentant une augmentation $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l] à tout moment au cours de la phase contrôlée par placebo de 16 semaines. Parmi les critères d'évaluation de l'efficacité secondaires figuraient à la fois des paramètres relatifs au fer et au phosphore: variation, entre la valeur initiale et la semaine 16, de l'hémoglobine, de la TSAT, de la ferritine sérique, du pourcentage de sujets présentant une réponse soutenue du taux d'hémoglobine [variation moyenne $\geq 0,75$ g/dl (0,47 mmol/l) sur une période de 4 semaines pendant la phase de 16 semaines contrôlée par placebo, à condition qu'une augmentation $\geq 1,0$ g/dl (0,62 mmol/l) ait également été obtenue au cours de cette période] et variation du phosphore sérique par rapport à la valeur initiale à la semaine 16.

Lors de l'inscription à l'étude, 48,1 %, 42,1 % et 9,9 % des sujets présentaient respectivement des antécédents d'IRC de stade 3, 4 et 5. L'âge moyen des sujets était de 65,4 ans (intervalle de 26 à 93 ans; 58,8 % ≥ 65 ans), la majorité étant caucasienne (68,7 %) et féminine (63,1 %). La dose quotidienne moyenne du complexe de coordination de citrate ferrique était de 5,0 comprimés pelliculés par jour.

Les critères d'évaluation primaires et secondaires sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 3: résumé des résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude 2

Paramètre		Placebo (N = 115)	Complexe de coordination de citrate ferrique (N = 117)
Répondants à l'hémoglobine, %	Au cours de la période randomisée		
	% de sujets	19,1	52,1
	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	-	33,0 (21,4; 44,6)
	Valeur-p	-	< 0,001 [c]
Répondants prolongés à l'hémoglobine, %	Au cours de la période randomisée		
	% de sujets	14,8	48,7
	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	-	33,9 (22,8; 45,1)
	Valeur-p	-	< 0,001 [c]
Hémoglobine, g/dl [a]	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	Semaine 16, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Différence par rapport au placebo (ES)	-	0,84 (0,13)
	IC à 95 % pour la différence Valeur-p	-	0,58; 1,10 < 0,001 [d]
TSAT, %	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	19,6 (6,63)	20,2 (6,43)
	Semaine 16, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	-0,6 (1,37)	17,8 (1,37)
	Différence par rapport au placebo (ES)	-	18,4 (1,94)
	IC à 95 % pour la différence Valeur-p	-	14,6; 22,2 < 0,001 [d]
Ferritine sérique, ng/ml	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	81,7 (58,26)	85,9 (55,74)
	Semaine 16, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	-7,7 (9,23)	162,6 (9,00)
	Différence par rapport au placebo (ES)	-	170,3 (12,89)
	IC à 95 % pour la différence Valeur-p	-	144,9; 195,7 < 0,001 [d]
Phosphore sérique, mg/dl [b]	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	Semaine 16, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
	Différence par rapport au placebo (ES)	-	-0,21 (0,09)
	IC à 95 % pour la différence Valeur-p	-	-0,39; - 0,03 0,020 [d]

Une stratégie d'essai séquentielle hiérarchique a été utilisée pour les critères d'évaluation de l'efficacité primaires et secondaires.

IC = intervalle de confiance; SD = standard deviation = écart-type; ES = erreur standard;

TSAT = saturation de la transferrine.

[a] valeurs pouvant être estimées en mmol/l à l'aide d'un facteur de conversion de 0,6206; [b] valeurs pouvant être estimées en mmol/l à l'aide d'un facteur de conversion de 0,3229; [c] test du khi carré; [d] méthode des mesures répétées à modèle mixte avec les covariables suivantes: paramètres de traitement, valeur initiale, semaine après l'inclusion et traitement en fonction des interactions une semaine après l'inclusion.

Étude 3 (KRX-0502-304)

Il s'agissait d'une étude ouverte, active et contrôlée, d'une durée de 52 semaines suivie d'une phase de 4 semaines contrôlée par placebo. Des sujets atteints d'IRC DD (hémodialyse 3 fois par semaine ou dialyse péritonéale) avec des taux de phosphore élevés [phosphore sérique $\geq 6,0$ mg/dl ($\geq 1,9$ mmol/l) après élimination du chélateur de phosphate existant], une ferritine $< 1\,000$ ng/ml et une TSAT $< 50\%$ ont été inclus dans l'étude. Les sujets ont été randomisés (N = 441) pour recevoir soit un complexe de coordination de citrate ferrique (N = 292), soit un comparateur actif (N = 149) dans une proportion de 2:1. Le groupe du comparateur actif a reçu de l'acétate de calcium, du carbonate de sévélamer ou une association des deux, administré en fonction de la dernière dose administrée avant le début de l'élimination du chélateur de phosphate existant ou, en cas de changement de chélateur de phosphate, selon les informations de prescription de l'expérimentateur. Les sujets pouvaient continuer à recevoir du fer et des agents stimulant l'érythropoïèse par voie intraveineuse en cas de nécessité clinique. Selon les valeurs initiales, 61 % (265/438) et 82 % (359/438) de la population étudiée recevaient respectivement du fer et des agents stimulant l'érythropoïèse par voie intraveineuse. Le groupe sous complexe de coordination de citrate ferrique a reçu 6 comprimés pelliculés par jour et la dose a été ajustée en fonction des taux de phosphore sérique, la dose maximale étant de 12 comprimés pelliculés par jour. À la fin de la phase contrôlée par agent actif de 52 semaines, les sujets ayant reçu un complexe de coordination de citrate ferrique ont été randomisés, soit pour continuer à recevoir un complexe de coordination de citrate ferrique, soit pour recevoir un placebo pendant 4 semaines supplémentaires.

L'âge moyen des sujets atteints d'IRC DD participant à l'étude était de 54,4 ans (intervalle de 19 à 90 ans; 20,5 % ≥ 65 ans). La majorité des sujets étaient noirs/afro-américains (53,0 %) et de sexe masculin (61,2 %). Pendant la période contrôlée par agent actif de 52 semaines, la dose quotidienne moyenne du complexe de coordination de citrate ferrique a été de 8,8 comprimés pelliculés par jour.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité a porté sur la variation du taux de phosphore sérique entre la valeur initiale et la semaine 12 pour le groupe sous complexe de coordination de citrate ferrique par rapport aux sujets sous carbonate de sévélamer à titre d'agent unique dans le groupe témoin actif (N = 78). La moyenne MC (IC à 95 %) était de - 2,03 mg/dl (- 2,21; - 1,86) dans le groupe sous complexe de coordination de citrate ferrique contre - 2,17 mg/dl (- 2,51; - 1,84) dans le groupe sous carbonate de sévélamer, avec une moyenne MC de différence de traitement de 0,14 mg/dl (IC à 95 % pour la différence: - 0,24; 0,52). Cela équivaut approximativement à des diminutions moyennes respectives de - 0,66 et de - 0,70 mmol/l dans les groupes sous complexe de coordination de citrate ferrique et sous sévélamer (différence de 0,04 mmol/l).

Les critères d'évaluation de l'efficacité secondaires ont porté sur l'effet du traitement par complexe de coordination de citrate ferrique par rapport au groupe témoin actif (tous traitements), sur la variation des taux de ferritine sérique et de la TSAT par rapport à la valeur initiale à la semaine 52, ainsi que sur l'utilisation cumulée de fer et d'ASE administrés par voie intraveineuse (dose journalière médiane) jusqu'à la semaine 52.

Au cours de la phase de 4 semaines contrôlée par placebo, on a observé une augmentation du taux de phosphore sérique dans le groupe passé sous placebo [moyenne MC (IC à 95 %) entre la valeur initiale de la semaine 52 et la semaine 56 de 1,86 mg/dl (1,57; 2,15)] et une diminution continue dans le groupe resté sous complexe de coordination de citrate ferrique [- 0,32 mg/dl (- 0,61; - 0,03)]. La

différence de variations des moyennes des MC entre les groupes de traitement était de - 2,18 (IC à 95 % pour la différence: - 2,59; - 1,77), ce qui était significatif ($p < 0,0001$).

Les résultats des critères d'évaluation secondaires sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4: résumé des résultats des critères d'évaluation secondaires de l'étude 3

Paramètre		Comparateur actif (N = 146) [a]	Complexe de coordination de citrate ferrique (N = 281)
Ferritine sérique, ng/ml	Valeur initiale Moyenne (SD)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	Semaine 52, variation par rapport à la valeur initiale Moyenne des MC (ES)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	Différence des MC par rapport au placebo (ES)	-	273,92 (42,57)
	IC à 95 % pour la différence	-	190,22; 357,61
	Valeur-p	-	< 0,0001 [b]
TSAT sérique, en %	Valeur initiale Moyenne (SD)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	Semaine 52, variation par rapport à la valeur initiale Moyenne des MC (ES)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	Différence des MC par rapport au placebo (ES)	-	9,33 (1,58)
	IC à 95 % pour la différence	-	6,22; 12,44
	Valeur-p	-	< 0,0001 [b]
Administration de fer par voie intraveineuse, mg/jour	Dose journalière médiane sur 52 semaines	3,83	1,87
	Valeur-p	-	< 0,0001 [c]
Administration d'ASE par voie intraveineuse, unités/jour	Dose journalière médiane sur 52 semaines	993,46	755,80
	Valeur-p	-	0,0473 [c]

Une stratégie d'essai séquentielle hiérarchique a été utilisée pour les critères d'évaluation de l'efficacité primaires et secondaires.

IC = intervalle de confiance; SD = standard deviation = écart-type; ES = erreur standard;

TSAT = saturation de la transferrine; ASE = agents stimulant l'érythropoïèse

[a] comprend l'acétate de calcium, le carbonate de sévélamer ou l'association des deux;

[b] modèle ANCOVA avec le traitement comme effet fixe et la valeur initiale de l'étude comme covariable; [c] test des rangs signés de Wilcoxon.

Dans une analyse post-hoc, on a observé une diminution de l'hémoglobine sérique sur 52 semaines dans les deux groupes de traitement (voir tableau ci-dessous), laquelle était moins importante dans le groupe sous complexe de coordination de citrate ferrique.

Tableau 5: résumé des résultats concernant l'hémoglobine dans l'étude 3

Paramètre		Comparateur actif (N = 146) [a]	Complexe de coordination de citrate ferrique (N = 281)
Hémoglobine sérique, g/dl [b]	Valeur initiale		
	Moyenne (SD)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	Semaine 52, variation par rapport à la valeur initiale		
	Moyenne des MC (ES)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	Différence des MC par rapport au placebo (ES)	-	0,30 (0,14)
	IC à 95 % pour la différence	-	0,02; 0,57
	Valeur-p	-	0,034 [c]

IC = intervalle de confiance; SD = standard deviation = écart-type; ES = erreur standard

[a] comprend l'acétate de calcium, le carbonate de sévélamer ou l'association des deux; [b] valeurs pouvant être estimées en mmol/l à l'aide d'un facteur de conversion de 0,6206; [c] modèle ANCOVA avec le traitement comme effet fixe et la valeur initiale de l'étude comme covariable.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec le complexe de coordination de citrate ferrique dans un ou plusieurs sous-groupes de population pédiatrique pour traiter l'anémie ferriprive chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) et des taux élevés de phosphore sérique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée.

Après administration orale, le fer ferrique soluble est réduit de la forme ferrique à la forme ferreuse par la ferriréductase dans le tractus gastro-intestinal (GI). Après passage à travers les entérocytes dans le sang, le fer ferrique oxydé circule lié à la protéine plasmatique transferrine. Il est principalement distribué dans le foie, la rate, la moelle osseuse et utilisé par incorporation dans les globules rouges.

Le fer non absorbé provenant du complexe de coordination du citrate ferrique interagit avec le phosphate présent dans le tractus GI pour former un complexe de phosphate de citrate ferrique, à savoir un complexe insoluble excrété dans les selles.

Après absorption, le citrate est transformé en bicarbonate par les tissus.

5.3 Données de sécurité précliniques

L'organe cible de la toxicité primaire du complexe de coordination de citrate ferrique dans les études de toxicité orale à doses répétées menées chez le rat et le chien est le tractus gastro-intestinal. Une pigmentation brune témoignant d'une surcharge en fer et entraînant des lésions hépatiques a été observée chez les chiens, l'espèce la plus sensible, traités par citrate ferrique, lors d'une étude de 42 semaines. La marge de sécurité à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la dose thérapeutique humaine maximale proposée de 200 mg/kg (12 g/jour) correspond à 1,1 sur la base de la surface corporelle.

Le complexe de coordination de citrate ferrique n'a présenté aucune action mutagène lors de l'essai de mutation réverse sur des bactéries (test d'Ames) ni aucune action clastogène lors de l'essai d'aberration chromosomique réalisé sur des fibroblastes du hamster chinois.

Des données provenant d'études de cancérogénicité ont montré que les composés de fer et l'acide citrique ne sont pas cancérogènes chez les souris et les rats après administration par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

La capacité du complexe de coordination de citrate ferrique à altérer la capacité de reproduction ou à provoquer des malformations fœtales n'a pas été évaluée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon pré-gélatinisé
Stéarate de calcium

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Jaune soleil FCF (E110)
Rouge allura AC (E129)
Carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Durée de conservation après première ouverture du flacon: 2 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) scellés par bouchons à vis et à sécurité enfant en polypropylène, feuille d'aluminium dotée d'un revêtement en polyéthylène thermoscellé et deux sachets de gel de silice.
Chaque flacon contient 200 comprimés pelliculés et est conditionné dans une boîte en carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AVEROA SAS

11 avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1923/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xoanacyl 1 g comprimés pelliculés
citrate ferrique (sous forme de complexe de coordination)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 g de citrate ferrique (sous forme de complexe de coordination, contenant 210 mg de fer ferrique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du jaune soleil FCF (E110) et du rouge allura AC (E129). Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas mâcher ni écraser.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AVEROA SAS
11 avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1923/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xoanacyl

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xoanacyl 1 g comprimés pelliculés
Citrates ferrique (sous forme de complexe de coordination)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 g de citrate ferrique (sous forme de complexe de coordination, contenant 210 mg de fer ferrique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du jaune soleil FCF (E110) et du rouge allura AC (E129). Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas mâcher ni écraser.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après première ouverture du flacon: 2 mois.

Date d'ouverture: __/__/__

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AVEROA SAS
11 avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1923/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice: information au patient

Xoanacyl 1 g comprimés pelliculés citrate ferrique (sous forme de complexe de coordination)

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Xoanacyl et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xoanacyl
3. Comment prendre Xoanacyl
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Xoanacyl
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xoanacyl et dans quels cas est-il utilisé

Xoanacyl est un médicament qui fonctionne en liant le phosphore et qui contient du fer. Il est utilisé chez les adultes atteints d'insuffisance rénale et présentant des taux élevés de phosphore sanguin et une carence en fer.

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ne sont pas en mesure d'éliminer correctement le phosphore de leur organisme, ce qui peut donner lieu à des taux élevés de phosphore dans le sang et provoquer une accumulation de calcium dans les tissus (calcification), provoquant des problèmes tels que des rougeurs oculaires, des démangeaisons cutanées et des douleurs osseuses.

Le phosphore est présent dans de nombreux aliments. Xoanacyl se fixe au phosphore présent dans les aliments dans le tube digestif (estomac et intestins) afin d'éviter qu'il ne soit absorbé dans le sang. Le phosphore lié à Xoanacyl est ensuite excrété par l'organisme dans les selles.

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique peuvent présenter des taux de fer plus faibles. Une carence en fer peut provoquer une anémie (faibles taux de globules rouges). Xoanacyl apporte du fer à l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xoanacyl

Le traitement doit être initié sous la supervision de votre médecin.

Ne prenez jamais Xoanacyl

- si vous êtes allergique au citrate ferrique (sous forme de complexe de coordination) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6);
- si vous souffrez d'une maladie grave de l'estomac ou de l'intestin;
- si vous présentez une hémochromatose, à savoir une maladie provoquant l'absorption par l'organisme d'une quantité excessive de fer contenu dans les aliments, ou tout autre trouble associé à l'absorption de taux élevés de fer.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Xoanacyl si vous présentez:

- une inflammation des intestins ou des saignements gastriques (voir rubrique 2 «Ne prenez jamais Xoanacyl»);
- une maladie grave de l'estomac ou des intestins (voir rubrique 2 «Ne prenez jamais Xoanacyl»).

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de Xoanacyl n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Xoanacyl

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments suivants ne doivent pas être pris pendant le traitement par Xoanacyl:

- les médicaments contenant de l'aluminium et utilisés pour réduire l'acidité de l'estomac: antiacides tels que l'hydroxyde d'aluminium;
- les autres médicaments contenant du fer et administrés par voie orale.
-

Votre médecin peut vous conseiller de prendre ces médicaments au moins deux heures avant ou après la prise de Xoanacyl:

- un médicament utilisé pour traiter l'hypothyroïdie (manque d'hormone thyroïdienne): lévothyroxine. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de lévothyroxine pendant le traitement par Xoanacyl;
- les antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes: ciprofloxacine, lévofloxacine, doxycycline, cefdinir;
- les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson: lévodopa, bensérazide, entacapone;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension: captopril, méthildopa;
- un médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Wilson, la cystinurie et le saturnisme: pénicillamine;
- les médicaments utilisés pour traiter la perte osseuse et contribuer à la reconstruction osseuse: alendronate sodique, calcium;
- les médicaments contenant du calcium et du magnésium utilisés pour réduire l'acidité de l'estomac: antiacides tels que les oxydes, les hydroxydes ou les sels de magnésium et de calcium.

Grossesse, allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

On ignore si Xoanacyl a un quelconque effet sur les bébés à naître. Xoanacyl n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une contraception pendant le traitement. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, vous devez demander conseil à votre médecin.

Allaitement

On ignore si Xoanacyl est excrété dans le lait maternel. Informez votre médecin si vous souhaitez allaiter votre bébé en prenant ce médicament. Votre médecin vous aidera à décider d'interrompre ou non l'allaitement ou de renoncer au traitement par Xoanacyl.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xoanacyl n'a aucun effet ou un effet négligeable sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Xoanacyl contient du jaune soleil FCF (E110) et du rouge allura AC (E129)

Ces excipients peuvent provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Xoanacyl

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Il vous a peut-être été conseillé de suivre un régime alimentaire spécial pour éviter que le phosphore présent dans votre sang n'atteigne des taux élevés. Si tel est le cas, vous devez continuer à suivre le régime alimentaire spécial même si vous prenez Xoanacyl.

La dose maximale est de 12 comprimés pelliculés par jour.

La dose initiale recommandée est de:

- si vous n'êtes pas sous dialyse: 1 comprimé pelliculé trois fois par jour, pendant ou immédiatement après les principaux repas de la journée;
- si vous êtes sous dialyse et que vous ne preniez pas déjà de médicament permettant de faire baisser le taux de phosphore: 1 ou 2 comprimés pelliculés trois fois par jour, pendant ou immédiatement après les principaux repas de la journée;
- si vous êtes sous dialyse et que vous preniez déjà un médicament permettant de faire baisser le taux de phosphore: 2 comprimés pelliculés trois fois par jour, pendant ou immédiatement après les principaux repas de la journée.

Votre médecin peut réduire ou augmenter la dose initiale en fonction de vos taux de fer et de phosphore sanguins. Votre médecin surveillera régulièrement vos taux de fer et de phosphore sanguins. Ces analyses sanguines peuvent faire partie des examens de routine effectués dans le cadre de la surveillance de votre insuffisance rénale.

Si vous présentez une maladie hépatique grave, la dose initiale recommandée est de 1 comprimé pelliculé trois fois par jour.

Mode d'administration

Avalez les comprimés pelliculés entiers avec un verre d'eau. Ne pas mâcher ni écraser les comprimés pelliculés, car le fer peut provoquer une décoloration de la bouche et des dents.

Votre médecin vous indiquera le nombre de comprimés pelliculés à prendre à chaque repas.

Si vous avez pris plus de Xoanacyl que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés pelliculés de Xoanacyl, contactez immédiatement un médecin ou un centre antipoison.

Vous êtes susceptible de vous sentir malade ou de présenter une diarrhée, des douleurs abdominales, des maux de tête, et des signes d'irritation ou de somnolence. Un médecin devra peut-être vous administrer un traitement pour éliminer l'excès de fer de votre organisme.

Vous êtes également susceptibles de présenter des taux de phosphore sanguins trop faibles. Un médecin pourra interrompre temporairement votre traitement.

Si vous oubliez de prendre Xoanacyl

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle au cours d'un repas. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Xoanacyl

Il est important que vous continuiez à prendre Xoanacyl aussi longtemps que votre médecin vous le prescrira.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés:

Effets indésirables très fréquents (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10):

- diarrhée
- décoloration des selles

Effets indésirables fréquents (qui peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10):

- douleur, gêne et/ou gonflement au niveau de l'abdomen
- nausées
- constipation
- indigestion (dyspepsie)
- flatulences

Effets indésirables peu fréquents (qui peuvent toucher jusqu'à une personne sur 100):

- faibles taux de phosphore observés dans les résultats des tests sanguins
- sang dans les selles
- hémorroïdes

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- taux de fer élevés observés dans les résultats des tests sanguins

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit à l'Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xoanacyl

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte en carton après «EXP».

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

À utiliser dans les deux mois suivant la première ouverture du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xoanacyl

- La substance active est le citrate ferrique (sous forme de complexe de coordination). Chaque comprimé pelliculé contient 1 g de citrate ferrique (sous forme de complexe de coordination, contenant 210 mg de fer ferrique).

- Les autres composants sont l'amidon pré-gélatinisé et le stéarate de calcium dans le noyau du comprimé et l'hypromellose, le dioxyde de titane (E171), la triacétine, le jaune soleil FCF (E110), le rouge allura AC (E129) et le carmin d'indigo (E132) dans le pelliculage (voir rubrique 2 «Xoanacyl contient du jaune soleil FCF et du rouge allura AC»).

Comment se présente Xoanacyl et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont de couleur pêche, de forme ovale (19 mm de long, 7,2 mm d'épaisseur et 10 mm de large) et portent l'inscription «KX52» sur une face.

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) scellés par bouchons à sécurité enfant en polypropylène, feuille d'aluminium dotée d'un revêtement en polyéthylène et deux sachets de gel de silice pour protéger le produit de l'humidité. Chaque emballage contient un flacon de 200 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AVEROA SAS
11 avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
France

Fabricant

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>