

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xoanacyl 1 g filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 g željezovog citrata (u obliku kompleksnog spoja koji sadrži 210 mg trovalentnog željeza).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,99 mg boje Sunset Yellow FCF (E110) i 0,70 mg boje Allura Red AC (E129).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ovalna tableta boje breskve (duga 19 mm, debela 7,2 mm i široka 10 mm) s utisnutom oznakom „KX52” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Xoanacyl je indiciran za liječenje istodobno povišenog serumskog fosfora i nedostatka željeza u odraslih bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (KBB).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s bubrežnim poremećajima.

Početna doza

Preporučena početna doza lijeka Xoanacyl:

- bolesnici s KBB-om koji ne ovise o dijalizi: 3 g dnevno
- bolesnici s KBB-om ovisni o dijalizi koji još ne primaju vezače fosfata: 3 – 6 g dnevno na temelju parametara željeza i razina serumskog fosfora
- bolesnici s KBB-om ovisni o dijalizi koji već primaju vezače fosfata i prelaze na Xoanacyl: 6 g dnevno

Xoanacyl se mora uzimati uz obroke ili odmah nakon njih. Ako je to moguće, ukupnu dnevnu dozu treba jednako podijeliti po obrocima tijekom dana, zaokruženo do najbliže doze cijele filmom obložene tablete. Ako se ukupna dnevna doza ne može jednako podijeliti, veći broj filmom obloženih tableta treba uzeti uz najveći dnevni obrok.

Djelotvornost lijeka Xoanacyl nije ispitana u kliničkim ispitivanjima u bolesnika ovisnih o dijalizi, a da pritom nije bila dopuštena istodobna terapija intravenskim željezom i/ili lijekom za stimulaciju eritropoeze (LSE) prema potrebi.

Nakon početka primjene lijeka Xoanacyl potrebno je prekinuti drugu peroralnu terapiju željezom i terapiju vezačima fosfata. Možda će biti potrebno i smanjiti ili prekinuti terapiju intravenskim željezom (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji primaju ovaj lijek trebaju se pridržavati propisane prehrane s niskim udjelom fosfata.

Titracija doze

Parametre željeza (npr. hemoglobin, serumski feritin i zasićenje transferina (engl. *transferrin saturation*, TSAT)) i koncentracije serumskog fosfora treba nadzirati unutar 2 do 4 tjedna od početka primjene ili od promjene doze lijeka Xoanacyl te otprilike svaka 2 do 3 mjeseca pri stalnoj dozi. Doza se može povećati ili smanjiti za 1 do 2 filmom obložene tablete dnevno u intervalima od 2 do 4 tjedna prema potrebi kako bi se parametri željeza i serumskog fosfora održali na preporučenim ciljnim razinama do najviše 12 filmom obloženih tableta dnevno. Potrebno je uzeti u obzir dvojni učinak lijeka kako bi se izbjeglo prekomjerno liječenje (vidjeti dio 4.4).

Dostupni su ograničeni podatci o dozama većim od 9 filmom obloženih tableta dnevno u bolesnika s KBB-om koji se ne liječe dijalizom; stoga se u bolesnika s KBB-om koji nisu ovisni o dijalizi ne smiju primjenjivati doze veće od 9 filmom obloženih tableta dnevno, osim uz pojačani nadzor.

Liječenje treba privremeno prekinuti ako se razvije hipofosfatemija ili ako serumski feritin premaši 700 ng/ml i/ili TSAT bude veći od 40 %. Nakon normalizacije, liječenje se može nastaviti s manjom dozom (vidjeti dio 4.4).

Ako se tijekom dana propusti doza, bolesnike treba uputiti da ne uzimaju zaboravljenu dozu uz sljedeći obrok.

Posebne populacije

Starija populacija

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre trebaju započeti liječenje s manjom početnom dozom, odnosno 3 filmom obložene tablete dnevno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xoanacyl u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete moraju se progutati cijele; filmom obložene tablete ne smiju se žvakati ni drobiti jer to može uzrokovati promjenu boje u ustima i zubi.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Aktivni teški gastrointestinalni poremećaji;
- Hemokromatoza i svi drugi poremećaji nakupljanja željeza.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje parametara željeza

Svim bolesnicima koji primaju ovaj lijek moraju se barem svaka tri mjeseca pratiti parametri skladištenja željeza u serumu (serumski feritin i TSAT) kako bi se postigao dovoljan učinak lijeka i izbjeglo preopterećenje željezom koje može imati negativne posljedice na zdravlje, kao što je smanjena gustoća minerala u kostima.

Primjena lijeka Xoanacyl mora se privremeno prekinuti ako je serumski feritin veći od 700 ng/ml i/ili ako je TSAT veći od 40 %. U tom bi slučaju trebalo revidirati strategiju nadomještanja željeza (uključujući, ako je primjenjivo, istodobnu terapiju intravenskim željezom).

Može biti potrebna istodobna terapija intravenskim željezom i LSA-om, posebno u bolesnika ovisnih o dijalizi. Doze treba pažljivo odrediti kako bi se postigle odgovarajuće razine hemoglobina, uzimajući u obzir ciljne vrijednosti preporučene za te lijekove. Potreba za intravenskim željezom i LSA-om može se mijenjati tijekom vremena.

Razine serumskog feritina i TSAT-a povišene su nakon primjene intravenskog željeza. Stoga se uzorci krvi za mjerenje parametara skladištenja željeza moraju uzeti u trenutku u kojem će se jasno vidjeti stanje željeza u bolesnika nakon doziranja intravenskog željeza, pri čemu se uzima u obzir korišteni lijek, količina danog željeza i učestalost doziranja, no najmanje 7 dana nakon doziranja intravenskog željeza.

Bolesnici koji primaju terapiju lijekom Xoanacyl ne smiju istodobno primati terapiju drugim oralnim pripravcima željeza.

Praćenje razine fosfora u serumu

Svim bolesnicima koji primaju ovaj lijek mora se barem svaka tri mjeseca pratiti razina fosfora u serumu. Ako se razvije hipofosfatemija, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Xoanacyl (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici koji primaju terapiju lijekom Xoanacyl ne smiju istodobno primati terapiju drugim vezačima fosfata.

Upalna bolest crijeva i gastrointestinalno krvarenje

Xoanacyl je kontraindiciran u bolesnika s aktivnim teškim gastrointestinalnim poremećajima (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s aktivnom simptomatskom upalnom bolesti crijeva i nedavnim simptomatskim gastrointestinalnim krvarenjem bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Xoanacyl se smije primjenjivati u tih bolesnika samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika, a nakon početka liječenja potrebno je pratiti gastrointestinalne simptome te prekinuti liječenje u slučaju pogoršanja.

Gastrointestinalne smetnje

Prijavljene su gastrointestinalne nuspojave, uključujući teške slučajeve proljeva, bolova u abdomenu i mučnine te je njihovu pojavu potrebno pratiti (vidjeti dio 4.8.).

Primjena lijeka Xoanacyl mora se prekinuti u bolesnika s aktivnim teškim gastrointestinalnim poremećajima (vidjeti dio 4.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,99 mg boje Sunset Yellow FCF (E110) i 0,70 mg boje Allura Red AC (E129).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena

Budući da je poznato da citrat povećava apsorpciju aluminija, spojevi na bazi aluminija (npr. antacidi koji sadrže aluminijev hidroksid) trebaju se izbjegavati dok bolesnici primaju Xoanacyl.

Lijekovi s posebnim preporukama za istodobnu primjenu s lijekom Xoanacyl

Lijekovi koji mogu djelovati na apsorpciju željeza u gastrointestinalnom traktu

Za sljedeće lijekove postoji mogućnost interakcije s lijekom Xoanacyl i ne smiju se uzimati istodobno, već najmanje 2 sata prije ili nakon primjene lijeka Xoanacyl:

- nadomjesci kalcija;
- antacidi na bazi kalcija i magnezija (npr. koji sadrže okside, hidrokside ili soli magnezija i kalcija).

Lijekovi koji mogu biti u interakciji s lijekom Xoanacyl

Za sljedeće lijekove postoji mogućnost interakcije s lijekom Xoanacyl i ne smiju se uzimati istodobno, već najmanje 2 sata prije ili nakon primjene lijeka Xoanacyl:

- levotiroksin (tiroksin). Budući da je poznato da pripravci na bazi željeza smanjuju apsorpciju levotiroksina, moglo bi doći do smanjenja raspoloživosti levotiroksina. Potrebno je pratiti funkciju štitnjače, posebno nakon početka primjene i prilagodbe doze lijeka Xoanacyl. Za vrijeme terapije lijekom Xoanacyl možda će biti potrebno prilagoditi dozu levotiroksina;
- određene terapije antiparkinsonicima (levodopa, benzerazid, entakapon);
- kaptopril (inhibitor enzima konvertaze angiotenzina sa sulfhidrilnom skupinom);
- kelatori željeza (npr. penicilamin);
- bisfosfonati (npr. natrijev alendronat);
- metildopa (agonist alfa-2-adrenergičkih receptora);
- određeni antibiotici: tetraciklini (npr. doksiciklin), cefdinir, fluorokinoloni (npr. ciprofloksacin, levofloksacin). U ispitivanjima interakcija između lijekova u zdravih muških i ženskih ispitanika Xoanacyl je smanjio bioraspoloživost istodobno primijenjenog ciprofloksacina (mjereno površinom ispod krivulje [AUC]) za približno 45 %. Međutim, nije bilo interakcije kada su se lijekovi Xoanacyl i ciprofloksacin uzimali u razmaku od 2 sata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podatci o primjeni kompleksnog spoja željezovog(III) citrata u trudnica ili su podatci ograničeni. Ispitivanja na životinjama u pogledu reproduktivne toksičnosti nedostatna su. Ne preporučuje se primjena lijeka Xoanacyl tijekom trudnoće ni u žena u reproduktivnoj dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kompleksni spoj željezovog(III) citrata ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti odnosno suzdržati se od terapije lijekom Xoanacyl, uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podatci o mogućem utjecaju lijeka Xoanacyl na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Xoanacyl ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika s KBB-om liječenih lijekom Xoanacyl bile su proljev i promjena boje stolice u 20,2 % odnosno 19,5 % bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene na temelju kliničkih ispitivanja u bolesnika s KBB-om (N = 858) prikazane su u tablici 1. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti, pri čemu su najčešće nuspojave navedene prve. Učestalost nuspojava određena je u skladu sa sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1.: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u kojima se lijek Xoanacyl primjenjivao u bolesnika s KBB-om

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane			hipofosfatemija	preopterećenje željezom
Poremećaji probavnog sustava	proljev, stolica promijenjene boje	bol/nelagoda/distenzija abdomena, mučnina, konstipacija, dispepsija, flatulencija	hematohezija, hemoroidi	

Opis odabranih nuspojava

Smetnje gastrointestinalnog trakta

Najčešći štetni događaji zabilježeni u klasifikaciji organskih sustava jesu poremećaji probavnog sustava (42,1 %), uključujući teške slučajeve (2,7 %) i slučajeve koji su doveli do prekida primjene lijeka (5,9 %). Teške nuspojave povezane s probavnim sustavom uključivale su proljev (1,3 %), bol u abdomenu (0,6 %) i mučninu (0,1 %). Najčešće prijavljene nuspojave povezane s probavnim sustavom koje su dovele do prekida primjene lijeka odnosile su se na proljev (3,4 %).

Preopterećenje željezom

Primijećena su povećanja feritina i TSAT-a iznad sigurnosnih pragova prilikom primjene lijeka Xoanacyl (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Predoziranje željezom opasno je i mora se odmah liječiti. Simptomi akutnog predoziranja željezom uključuju povraćanje, proljev, bol u abdomenu, razdražljivost i omamljenost. Ako se za nekoga zna ili sumnja da je nehotično ili namjerno unio preveliku dozu lijeka Xoanacyl, potrebno je odmah zatražiti liječničku pomoć. Potrebno je provesti potporne i simptomatske mjere koje odražavaju najbolju standardnu medicinsku skrb te razmotriti primjenu kelatora željeza kao što je desferioksamin.

Predoziranje lijekom Xoanacyl može izazvati i hipofosfatemiju koja bi mogla dovesti do mučnine i glavobolje te se treba liječiti u skladu sa standardnom kliničkom praksom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: svi ostali terapijski proizvodi; lijekovi za liječenje hiperkalijemije i hiperfosfatemije, ATK oznaka: V03AE08

Mehanizam djelovanja

Ovaj lijek sadrži kompleksni spoj željezovog(III) citrata kao djelatnu tvar, posebno dizajniran tako da ima veliku površinu i definirani molarni omjer trovalentnog željeza i citrata. Velika površina kompleksnog spoja željezovog(III) citrata utječe na topljivost trovalentnog željeza pri fiziološkom pH i omogućuje apsorpciju dijela trovalentnog željeza i opskrbu metaboličkog puta željezom.

Kompleksni spoj željezovog(III) citrata ima dvostruki mehanizam djelovanja, jedan povezan s pružanjem izvora trovalentnog željeza i drugi povezan sa smanjenjem apsorpcije fosfora. Dvostruki mehanizam djelovanja rezultira izravnim učinkom na smanjenje funkcionalno aktivnog intaktnog faktora rasta fibroblasta 23 (engl. *intact fibroblast growth factor 23*, iFGF-23).

Nakon peroralne primjene, topljivo trovalentno željezo reducira se iz trovalentnog u dvovalentni oblik pomoću ferireduktaze u gastrointestinalnom traktu. Nakon prijenosa kroz enterocite u krv, oksidirano trovalentno željezo kruži vezano na protein plazme transferin i može se ugraditi u hemoglobin.

Dio kompleksa koji se ne apsorbira reagira s fosfatom iz prehrane u gastrointestinalnom traktu i taloži fosfat kao kompleks fosfata i željezovog(III) citrata. Taj je spoj netopljiv i izlučuje se stolicom, čime se smanjuje količina fosfata koji se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Vezivanjem fosfata u gastrointestinalnom traktu i smanjenjem apsorpcije, kompleksni spoj željezovog(III) citrata snižava razine serumskog fosfora. Nakon apsorpcije, tkiva pretvaraju citrat u bikarbonat.

Klinička djelotvornost

Provedena su tri pivotalna klinička ispitivanja kako bi se pokazala djelotvornost kompleksnog spoja željezovog(III) citrata u istodobnom liječenju nedostatka željeza i povišenog serumskog fosfora u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB). Dva ispitivanja provedena su u bolesnika s KBB-om koji nisu ovisni o dijalizi, a jedno je ispitivanje provedeno u bolesnika s KBB-om ovisnih o dijalizi.

Ispitivanje 1 (KRX-0502-204)

Ukupno 149 ispitanika s KBB-om koji nisu ovisni o dijalizi i koji imaju anemiju zbog nedostatka željeza (hemoglobin $> 9,0$ i $< 12,0$ g/dl [$> 5,6$ i $< 7,5$ mmol/l]), serumski feritin ≤ 300 ng/ml, zasićenje transferina [TSAT] ≤ 30 %, serumski feritin ≤ 300 ng/ml i povišeni serumski fosfor (≥ 4 i < 6 mg/dl [$\geq 1,3$ i $< 1,9$ mmol/l]) randomizirani su za primanje ili kompleksnog spoja željezovog(III) citrata (N = 75) ili placebo (N = 74). Početna doza bila je 3 filmom obložene tablete na dan, koje su titrirane na temelju razina fosfora u serumu; maksimalna doza bila je 12 filmom obloženih tableta na dan.

Mjera koprimarynog ishoda djelotvornosti bila je promjena TSAT-a od početne vrijednosti do 12. tjedna liječenja i promjena serumskog fosfora od početne vrijednosti do 12. tjedna liječenja. Glavne mjere sekundarnog ishoda u pogledu djelotvornosti uključivale su promjenu serumskog feritina, hemoglobina i intaktnog faktora rasta fibroblasta 23 (iFGF-23) od početne vrijednosti do 12. tjedna.

U trenutku uključivanja u ispitivanje 20,3 %, 52,7 % i 25,7 % ispitanika imalo je KBB stadija 3, 4 odnosno 5. Srednja vrijednost dobi ispitanika bila je 65,1 godina (raspon od 21 do 88 godina; 56,1 % ≥ 65 godina), a većina ispitanika bili su bijelci (77,7 %) i žene (64,9 %). Srednja vrijednost dnevne doze kompleksnog spoja željezovog(III) citrata bila je 5,1 filmom obložena tableta na dan.

Mjere primarnog i sekundarnog ishoda povezane s homeostazom željeza i fosfora sažeto su prikazane u tablici 2.

Tablica 2: Ispitivanje 1 – Sažetak rezultata mjere primarnog ishoda i glavnih mjera sekundarnog ishoda

Parametar		Placebo (N = 69)	Kompleksni spoj željezovog(III) citrata (N = 72)
TSAT u serumu, %	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	12. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Razlika u odnosu na placebo (SE)	-	11,3 (1,70)
Serumski fosfor, mg/dl [a]	95 % CI za razliku	-	8,0; 14,7
	p-vrijednost	-	$< 0,001^a$
Serumski fosfor, mg/dl [a]	Početna vrijednost,		
	Srednja vrijednost (SD)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	12. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Razlika u odnosu na placebo (SE)	-	-0,5 (0,10)
	95 % CI za razliku	-	-0,7; -0,3
	p-vrijednost	-	$< 0,001^a$

Serumski feritin, ng/ml	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	12. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Razlika u odnosu na placebo (SE)	-	77,5 (10,83)
Hemoglobin, g/dl [b]	95 % CI za razliku	-	56,2; 98,7
	p-vrijednost	-	< 0,001 ^a
	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	10,6 (1,07)	10,5 (0,81)
	12. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
iFGF-23, pg/ml	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-0,2 (0,10)	0,4 (0,10)
	Razlika u odnosu na placebo (SE)	-	0,6 (0,14)
	95 % CI razlike u odnosu na placebo	-	0,4; 0,9
	p-vrijednost	-	< 0,001 ^a
	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
	12. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
	Razlika u odnosu na placebo (SE)	-	-125 (52,42)
	95 % CI za razliku	-	-220; -21,7
	p-vrijednost	-	0,017 [c]

Za mjeru primarnog i sekundarnog ishoda djelotvornosti primijenjena je strategija hijerarhijskog sekvencijskog testiranja.

CI = interval pouzdanosti; iFGF-23 = intaktni faktor rasta fibroblasta 23; SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška; TSAT = zasićenje transferina.

[a] vrijednosti se mogu procijeniti u mmol/l primjenom konverzijskog faktora 0,3229; [b] vrijednosti se mogu procijeniti u mmol/l primjenom konverzijskog faktora 0,6206; [c] model ANCOVA s liječenjem kao nepromjenjivim učinkom i početnom vrijednošću kao kovarijatom.

Ispitivanje 2 (KRX-0502-306)

Uključeni su ispitanici s KBB-om koji nisu ovisni o dijalizi i koji imaju anemiju zbog nedostatka željeza (hemoglobin $\geq 9,0$ i $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5,6$ i $\leq 7,1$ mmol/l]), serumski feritin ≤ 200 ng/ml i TSAT ≤ 25 %) sa serumskim fosforom $\geq 3,5$ mg/dl [$\geq 1,1$ mmol/l]. Ukupno 234 ispitanika randomizirano je za primanje kompleksnog spoja željezovog(III) citrata (N = 117) ili placeba (N = 117) tijekom 16 tjedana s početnom dozom od 3 filmom obložene tablete na dan, koja je naknadno titrirana na temelju razina hemoglobina, uz maksimalnu dozu od 12 filmom obloženih tableta na dan. U 16. tjednu ispitanici su mogli ući u fazu nastavka ispitivanja u trajanju od osam tjedana u kojoj su svi ispitanici primali kompleksni spoj željezovog(III) citrata u 3 filmom obložene tablete na dan, koje je bilo moguće titrirati na temelju kliničkog odgovora.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bio je postotak ispitanika kod kojih je zabilježen odgovor hemoglobina, tj. ispitanika s povećanjem od $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l] u bilo kojem trenutku tijekom placebom kontrolirane faze u trajanju od 16 tjedana. Mjere sekundarnog ishoda djelotvornosti uključivale su parametre željeza i fosfora: promjena hemoglobina, TSAT-a, serumskog feritina, postotka ispitanika s trajnim odgovorom hemoglobina (srednja vrijednost promjene $\geq 0,75$ g/dl [0,47 mmol/l] tijekom bilo kojeg četverotjednog razdoblja unutar 16-tjedne placebom kontrolirane faze, pod uvjetom da je povećanje od $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l] također ostvareno tijekom tog

razdoblja) od početne vrijednosti do 16. tjedna te promjena serumskog fosfora od početne vrijednosti do 16. tjedna.

U trenutku uključivanja u ispitivanje 48,1 %, 42,1 % i 9,9 % ispitanika imalo je KBB stadija 3, 4 odnosno 5. Srednja vrijednost dobi ispitanika bila je 65,4 godina (raspon od 26 do 93 godine; 58,8 % $\geq$ 65 godina), a većina ispitanika bili su bijelci (68,7 %) i žene (63,1 %). Srednja vrijednost dnevne doze kompleksnog spoja željezovog(III) citrata iznosila je 5,0 filmom obloženih tableta na dan.

Mjere primarnog i sekundarnog ishoda sažeto su prikazane u tablici u nastavku.

Tablica 3.: Sažetak rezultata mjere primarnog ishoda i mjera sekundarnog ishoda u Ispitivanju 2

Parametar		Placebo (N = 115)	Kompleksni spoj željezovog(III) citrata (N = 117)
Bolesnici s odgovorom hemoglobina, %	Tijekom randomiziranog razdoblja		
	% ispitanika	19,1	52,1
	Razlika u odnosu na placebo (95 % CI) p-vrijednost	- -	33,0 (21,4; 44,6) < 0,001 [c]
Bolesnici s trajnim odgovorom hemoglobina, %	Tijekom randomiziranog razdoblja		
	% ispitanika	14,8	48,7
	Razlika u odnosu na placebo (95 % CI) p-vrijednost	- -	33,9 (22,8; 45,1) < 0,001 [c]
Hemoglobin, g/dl [a]	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	16. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Razlika u odnosu na placebo (SE) 95 % CI za razliku p-vrijednost	- - -	0,84 (0,13) 0,58; 1,10 < 0,001 [d]
TSAT, %	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	19,6 (6,63)	20,2 (6,43)
	16. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-0,6 (1,37)	17,8 (1,37)
	Razlika u odnosu na placebo (SE) 95 % CI za razliku p-vrijednost	- - -	18,4 (1,94) 14,6; 22,2 < 0,001 [d]
Serumski feritin, ng/ml	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	81,7 (58,26)	85,9 (55,74)
	16. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-7,7 (9,23)	162,6 (9,00)
	Razlika u odnosu na placebo (SE) 95 % CI za razliku p-vrijednost	- - -	170,3 (12,89) 144,9; 195,7 < 0,001 [d]
Serumski fosfor, mg/dl [b]	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)

	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
	Razlika u odnosu na placebo (SE)	-	-0,21 (0,09)
	95 % CI za razliku		-0,39; -0,03
	p-vrijednost	-	0,020 [d]

Za mjeru primarnog i sekundarnog ishoda djelotvornosti primijenjena je strategija hijerarhijskog sekvencijskog testiranja.

CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška; TSAT = zasićenje transferina.

[a] vrijednosti se mogu procijeniti u mmol/l primjenom konverzijskog faktora 0,6206; [b] vrijednosti se mogu procijeniti u mmol/l primjenom konverzijskog faktora 0,3229 [c] dvostrani hi-kvadrat test; [d] metoda ponovljenih mjerenja mješovitog modela s uvjetima liječenja, početnom vrijednošću, tjednom nakon početne vrijednosti i liječenjem po interakcijama u tjednu nakon početne vrijednosti.

Ispitivanje 3 (KRX-0502-304)

Ovo je ispitivanje bilo aktivno kontrolirano otvoreno ispitivanje u trajanju od 52 tjedna, nakon čega je slijedila placebo kontrolirana faza u trajanju od 4 tjedna. Uključeni su ispitanici s KBB-om ovisni o dijalizi (hemodijaliza 3 puta tjedno ili peritonejska dijaliza) s povišenim razinama fosfora (serumski fosfor $\geq 6,0$ mg/dl [$\geq 1,9$ mmol/l] nakon ispiranja postojećeg vezača fosfata), feritin < 1000 ng/ml i TSAT < 50 %. Ispitanici su bili randomizirani (N = 441) za primanje kompleksnog spoja željezovog(III) citrata (N = 292) ili aktivne kontrole (N = 149) u omjeru 2:1. Aktivna kontrolna skupina primila je kalcijev acetat, sevelamer karbonat ili njihovu kombinaciju, koji su dani na temelju posljednje doze primijenjene prije početka ispiranja ili, ako nisu ostali na istom vezaču fosfata, na temelju informacija za propisivanje prema odluci ispitivača. Ispitanici su mogli nastaviti primiti intravensko željezo i lijekove za stimulaciju eritropoeze u skladu s kliničkim potrebama. Na početku ispitivanja 61 % (265/438) i 82 % (359/438) ispitanika primalo je terapiju intravenskim željezom odnosno lijekove za stimulaciju eritropoeze. Skupina kompleksnog spoja željezovog(III) citrata primala je 6 filmom obloženih tableta na dan, a doza je titrirana na temelju razina fosfora u serumu, s maksimalnom dozom od 12 filmom obloženih tableta na dan. Na kraju aktivne kontrolirane faze u trajanju od 52 tjedna, ispitanici koji su primali kompleksni spoj željezovog(III) citrata randomizirani su za nastavak primanja kompleksnog spoja željezovog(III) citrata ili primanje placeba tijekom sljedeća četiri tjedna.

Srednja vrijednost dobi ispitanika s KBB-om ovisnih o dijalizi bila je 54,4 godine (u rasponu od 19 do 90 godina; 20,5 % ≥ 65 godina). Većina ispitanika bili su Afroamerikanci/crnci (53,0 %) i muškarci (61,2 %). Tijekom aktivno kontroliranog razdoblja od 52 tjedna srednja vrijednost dnevne doze kompleksnog spoja željezovog(III) citrata bila je 8,8 filmom obloženih tableta na dan.

Mjerom primarnog ishoda djelotvornosti ocjenjivala se promjena serumskog fosfora od početne vrijednosti do 12. tjedna za skupinu koja je primala kompleksni spoj željezovog(III) citrata u usporedbi s ispitanicima koji su primali sevelamerkarbonat kao jedini lijek u skupini koja je primala aktivnu kontrolu (N = 78). Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (95 % CI) iznosila je -2,03 mg/dl (-2,21; -1,86) u skupini koja je primala kompleksni spoj željezovog(III) citrata u usporedbi s -2,17 mg/dl (-2,51; -1,84) u skupini koja je primala sevelamerkarbonat. Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata za razliku u liječenju iznosila je 0,14 mg/dl (95 % CI za razliku: -0,24; 0,52). To je približno jednako srednjim vrijednostima smanjenja od -0,66 i -0,70 mmol/l u skupini koja je primala kompleksni spoj željezovog(III) citrata, odnosno skupini koja je primala sevelamer (razlika od 0,04 mmol/l).

Mjerama sekundarnog ishoda djelotvornosti ocjenjivao se učinak liječenja kompleksnog spoja željezovog(III) citrata u odnosu na skupinu koja je primala aktivnu kontrolu (sve terapije), a odnosile su se na promjenu od početne vrijednosti do 52. tjedna u serumskom feritinu, TSAT-u te kumulativnu primjenu intravenskog željeza i LSE-a do 52. tjedna (medijan dnevne doze).

U četverotjednoj placebo kontroliranoj fazi zabilježeno je povećanje serumskog fosfora u skupini koja je prešla na placebo (srednja vrijednost najmanjeg kvadrata [95% CI] od početne vrijednosti u 52. tjednu do 56. tjedna od 1,86 mg/dl [1,57; 2,15]) i daljnje smanjenje u skupini koja je i dalje primala kompleksni spoj željezovog(III) citrata (-0,32 mg/dl [-0,61; -0,03]). Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata razlike u liječenju iznosila je -2,18 (95 % CI za razliku: -2,59; -1,77), što je bilo značajno ($p < 0,0001$).

Rezultati mjera sekundarnog ishoda sažeto su prikazani u tablici u nastavku.

Tablica 4.: Sažetak rezultata mjera sekundarnog ishoda u Ispitivanju 3

Parametar		Aktivna kontrola (N = 146) [a]	Kompleksni spoj željezovog(III) citrata (N = 281)
Serumski feritin, ng/ml	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	52. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	Najmanji kvadrant razlike u odnosu na placebo (SE)	-	273,92 (42,57)
TSAT u serumu, %	95 % CI za razliku	-	190,22; 357,61
	p-vrijednost	-	< 0,0001 [b]
	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	52. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
Intravenska primjena željeza, mg na dan	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	Najmanji kvadrant razlike u odnosu na placebo (SE)	-	9,33 (1,58)
	95 % CI za razliku	-	6,22; 12,44
	p-vrijednost	-	< 0,0001 [b]
	Medijan dnevnog unosa tijekom 52 tjedna	3,83	1,87
Intravenska primjena LSE-a, jedinice na dan	p-vrijednost	-	< 0,0001 [c]
	Medijan dnevnog unosa tijekom 52 tjedna	993,46	755,80
	p-vrijednost	-	0,0473 [c]

Za mjeru primarnog i sekundarnog ishoda djelotvornosti primijenjena je strategija hijerarhijskog sekvencijskog testiranja.

CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška; TSAT = zasićenje transferina; LSE = lijek za stimulaciju eritropoeze

[a] uključuje kalcijev acetat, sevelamerkarbonat ili njihovu kombinaciju; [b] model ANCOVA s liječenjem kao nepromjenjivim učinkom i početnom vrijednošću kao kovarijatom; [c] dvostrani Wilcoxon Rank Sum test.

U post hoc analizi zabilježeno je smanjenje vrijednosti hemoglobina u serumu tijekom 52 tjedna u objema liječenim skupinama (vidjeti tablicu u nastavku), koje je bilo manje u skupini koja je primala kompleksni spoj željezovog(III) citrata.

Tablica 5.: Sažetak rezultata hemoglobina u Ispitivanju 3

Parametar		Aktivna kontrola (N = 146) [a]	Kompleksni spoj željezovog(III) citrata (N = 281)
Hemoglobin u serumu, g/dl [b]	Početna vrijednost		
	Srednja vrijednost (SD)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	52. tjedan, promjena u odnosu na početnu vrijednost		
	Srednja vrijednost najmanjeg kvadrata (SE)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	Najmanji kvadrant razlike u odnosu na placebo (SE)	-	0,30 (0,14)
	95 % CI za razliku	-	0,02; 0,57
	p-vrijednost	-	0,034 [c]

CI = interval pouzdanosti; SD = standardno odstupanje; SE = standardna pogreška

[a] uključuje kalcijev acetat, sevelamerkarbonat ili njihovu kombinaciju; [b] vrijednosti se mogu procijeniti u mmol/l primjenom konverzijskog faktora 0,6206; [c] model ANCOVA s liječenjem kao nepromjenjivim učinkom i početnom vrijednošću kao kovarijatom

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kompleksnog spoja željezovog(III) citrata u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju anemije zbog nedostatka željeza u kroničnoj bolesti bubrega s povišenim razinama serumskog fosfora (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja.

Nakon peroralne primjene, topljivo trovalentno željezo reducira se iz trovalentnog u divalentni oblik pomoću ferireduktaze u gastrointestinalnom traktu. Nakon prijenosa kroz enterocite u krv, oksidirano trovalentno željezo kruži vezano na protein plazme transferin. Distribuirano se uglavnom u jetru, slezenu i koštano srž, a upotrebljava se ugradnjom u crvene krvne stanice.

Neapsorbirano željezo iz kompleksnog spoja željezovog(III) citrata stupa u interakciju s fosfatom u gastrointestinalnom traktu kako bi se stvorio kompleks željezovog(III) citrata fosfata, netopljivi kompleks koji se izlučuje stolicom.

Nakon apsorpcije, tkiva pretvaraju citrat u bikarbonat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ciljni organ za primarnu toksičnost kompleksnog spoja željezovog(III) citrata u ispitivanjima peroralne toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa bio je gastrointestinalni trakt. U ispitivanju u trajanju od 42 tjedna primijećena je smeđa pigmentacija koja odražava preopterećenje željezom i dovodi do oštećenja jetre u najosjetljivije vrste, pasa liječenih željezovim(III) citratom. Granica sigurnosti na razini bez opaženog štetnog učinaka (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) za predloženu najveću terapijsku dozu za ljude od 200 mg/kg (12 g/dan) odgovara 1,1 na temelju površine tijela.

Kompleksni spoj željezovog(III) citrata nije pokazao mutagenost u testu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test) niti je bio klastogen u testu kromosomske aberacije provedenom na fibroblastima kineskog hrčka.

Podatci iz ispitivanja kancerogenosti pokazali su da spojevi željeza i limunska kiselina nisu kancerogeni u miševa i štakora kada se primjenjuju intramuskularno ili subkutano.

Nije ispitano može li kompleksni spoj željezovog(III) citrata narušiti reproduktivni potencijal ili uzrokovati malformacije fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

škrob, prethodno geliran
kalcijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
triacetin
Sunset Yellow FCF (E110)
Allura Red AC (E129)
Indigo Carmine (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok trajanja nakon prvog otvaranja bočice: 2 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Bočicu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem s navojem sigurnim za djecu, aluminijskom folijom koja je toplinski zapečaćena s obrubom od polietilena i dvije vrećice silikagela.

Jedna bočica sadrži 200 filmom obloženih tableta i pakirana je u kartonsku kutiju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine

38100 Grenoble
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1923/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Xoanacyl 1 g filmom obložene tablete
željezov(III) citrat, kompleksni spoj

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 g željezovog citrata (u obliku kompleksnog spoja koji sadrži 210 mg trovalentnog željeza).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži boju Sunset Yellow FCF (E110) i boju Allura Red AC (E129). Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

Tablete treba progutati cijele. Nemojte ih žvakati ni drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Bočicu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1923/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

xoanacyl

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Xoanacyl 1 g filmom obložene tablete
željezov(III) citrat, kompleksni spoj

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 g željezovog citrata (u obliku kompleksnog spoja koji sadrži 210 mg trovalentnog željeza).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži boju Sunset Yellow FCF (E110) i boju Allura Red AC (E129). Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Tablete treba progutati cijele. Nemojte ih žvakati ni drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok trajanja nakon prvog otvaranja bočice: 2 mjeseca
Datum otvaranja: __/__/__

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Bočicu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1923/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xoanacyl 1 g filmom obložene tablete željezov(III) citrat, kompleksni spoj

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xoanacyl i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xoanacyl
3. Kako uzimati Xoanacyl
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xoanacyl
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xoanacyl i za što se koristi

Xoanacyl je lijek koji djeluje vezivanjem fosfora i sadrži željezo. Primjenjuje se u odraslih osoba s oštećenjem funkcije bubrega koje imaju visoku razinu fosfora u krvi i nedostatak željeza.

Bolesnici s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega ne mogu na odgovarajući način ukloniti fosfor iz svojeg tijela. To može dovesti do visokih razina fosfora u krvi, što može uzrokovati nakupljanje kalcija u tkivima (kalcifikacija) te uzrokovati probleme kao što su crvenilo očiju, svrbež kože i bol u kostima.

Mnoge namirnice sadrže fosfor. Xoanacyl se veže na fosfor iz hrane u probavnom traktu (želucu i crijevima) kako bi se spriječila njegova apsorpcija u krv. Fosfor vezan na lijek Xoanacyl potom se stolicom izlučuje iz organizma.

Bolesnici s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega mogu imati niže razine željeza. Niska razina željeza može uzrokovati anemiju (nisku razinu crvenih krvnih stanica). Xoanacyl opskrbljuje organizam željezom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xoanacyl

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika.

Nemojte uzimati Xoanacyl

- ako ste alergični na kompleksni spoj željezovog(III) citrata ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako imate tešku bolest želuca ili crijeva;
- ako imate hemokromatozu, stanje zbog kojeg tijelo apsorbira previše željeza iz hrane koju jedete ili bilo koji drugi poremećaj povezan s apsorpcijom visokih razina željeza.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Xoanacyl:

- ako imate upalu crijeva ili krvarenje želuca (pogledajte dio 2. „Nemojte uzimati Xoanacyl”);
- ako imate bolost želuca i crijeva (pogledajte dio 2. „Nemojte uzimati Xoanacyl”).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Xoanacyl nisu ispitivane u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Xoanacyl

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Za vrijeme terapije lijekom Xoanacyl ne smiju se uzimati sljedeći lijekovi:

- lijekovi koji sadrže aluminij i upotrebljavaju se za smanjenje kiselosti želuca: antacidi kao što je aluminijev hidroksid;
- drugi lijekovi koji sadrže željezo i uzimaju se kroz usta.

Vaš liječnik može vam savjetovati da sljedeće lijekove uzimate najmanje dva sata prije ili nakon uzimanja lijeka Xoanacyl:

- lijek za liječenje hipotireoidizma (manjak hormona štitnjače): levotiroksin. Za vrijeme terapije lijekom Xoanacyl možda će biti potrebno prilagoditi dozu levotiroksina;
- antibiotske lijekove za liječenje bakterijskih infekcija: ciprofloksacin, levofloksacin, doksiciklin, cefdinir;
- lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti: levodopa, benzerazid, entakapon;
- lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka: kaptopril, metildopa;
- lijek koji se koristi za liječenje reumatoidnog artritisa, Wilsonove bolesti, cistinurije, trovanja olovom: penicilamin;
- lijekove koji se upotrebljavaju za liječenje gubitka koštane mase i pomoć pri obnovi kosti: natrijev alendronat, kalcij;
- lijekove koji sadrže kalcij i magnezij i koji se koriste za smanjenje kiselosti želuca: antacidi kao što su oksidi, hidroksidi ili soli magnezija i kalcija.

Trudnoća, dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Nije poznato ima li Xoanacyl ikakav učinak na nerođenu djecu. Primjena lijeka Xoanacyl ne preporučuje se tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako ste žena reproduktivne dobi, za vrijeme liječenja morate upotrebljavati zaštitu od začeća. Ako ostanete trudni za vrijeme liječenja, morate se obratiti liječniku za savjet.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Xoanacyl u majčino mlijeko. Obavijestite liječnika ako želite dojit svoje dijete dok uzimate ovaj lijek. Vaš će vam liječnik pomoći da odlučite trebate li prekinuti dojenje ili suzdržati se od terapije lijekom Xoanacyl.

Upravljanje vozilima i strojevima

Xoanacyl ne utječe ili zanemarivo utječe na vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Xoanacyl sadrži boju Sunset Yellow FCF (E110) i boju Allura Red AC (E129)

Te pomoćne tvari mogu izazvati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Xoanacyl

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako vam je savjetovao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Možda vam je savjetovano da se pridržavate posebnog režima prehrane kako biste spriječili porast fosfora u krvi do visoke razine. Ako je to slučaj, morate se nastaviti pridržavati posebnog režima prehrane čak i ako uzimate lijek Xoanacyl.

Najveća doza je 12 filmom obloženih tableta na dan.

Preporučena početna doza je:

- ako niste na dijalizi: 1 filmom obložena tableta tri puta na dan, uz glavne dnevne obroke ili odmah nakon njih;
- ako ste na dijalizi i još ne primete lijek kojim se snižavaju razine fosfora: 1 ili 2 filmom obložene tablete tri puta na dan, uz glavne dnevne obroke ili odmah nakon njih;
- ako ste na dijalizi i već uzimate lijek kojim se snižavaju razine fosfora: 2 filmom obložene tablete tri puta na dan, uz glavne dnevne obroke ili odmah nakon njih.

Vaš liječnik može smanjiti ili povećati početnu dozu ovisno o razinama željeza i fosfora u vašoj krvi. Vaš će liječnik redovito pratiti nalaze željeza u krvi i razine fosfora. Te krvne pretrage mogu biti dio vaših redovitih pretraga za bubrežnu bolest.

Ako imate tešku bolest jetre, preporučena početna doza je 1 filmom obložena tableta tri puta dnevno.

Način primjene

Progutajte cijele filmom obložene tablete s jednom čašom vode. Nemojte žvakati ni drobiti filmom obložene tablete jer željezo može uzrokovati promjenu boje u ustima i zubi.

Liječnik će vam reći koliko filmom obloženih tableta trebate uzimati uz svaki obrok.

Ako uzmete više lijeka Xoanacyl nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše filmom obloženih tableta lijeka Xoanacyl, odmah se obratite liječniku ili centru za kontrolu otrovanja.

Možete osjećati mučninu ili imati proljev, bolove u trbuhu, glavobolju, osjećati nadraženost ili pospanost. Liječnik će vam možda morati dati terapiju kako bi se uklonio višak željeza iz vašeg organizma.

Možete imati preniske razine fosfora u krvi. Liječnik može privremeno prekinuti liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti Xoanacyl

Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme uz obrok. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Xoanacyl

Važno je da nastavite uzimati Xoanacyl onoliko dugo koliko vam je propisao vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prijavljene su sljedeće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev
- promijenjena boja stolice

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):

- bol, nelagoda i/ili oticanje u trbuhu (abdomenu)
- mučnina
- zatvor
- probavne tegobe (dispepsija)
- vjetrovi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- niske razine fosfora zabilježene u nalazima krvnih pretraga
- krv u stolici
- hemoroidi

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- visoke razine željeza zabilježene u nalazima krvnih pretraga.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xoanacyl

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP”.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte na temperaturi nižoj od 30 °C.

Bočicu držite čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

Upotrijebite unutar 2 mjeseca od otvaranja bočice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xoanacyl sadrži

- Djelatna tvar je željezov(III) citrat, kompleksni spoj. Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 g kompleksnog spoja željezovog(III) citrata koji sadrži 210 mg trovalentnog željeza.
- Drugi sastojci su prethodno geliran škrob i kalcijev stearat u jezgri tablete i hipromeloza, titanijev dioksid (E171), triacetin, boja Sunset Yellow FCF (E110), boja Allura Red AC (E129) i boja Indigo Carmine (E132) u film ovojnici (pogledajte dio 2. „Xoanacyl sadrži boju Sunset Yellow FCF (E110) i boju Allura Red AC (E129)”).

Kako Xoanacyl izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete su boje breskve i ovalnog oblika (duge 19 mm, debele 7,2 mm i široke 10 mm) s utisnutom oznakom „KX52” na jednoj strani.

Filmom obložene tablete pakirane su u bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, aluminijskom folijom koja je toplinski zapečaćena s obrubom od polietilena i dvije vrećice silikagela koje su uključene radi zaštite lijeka od vlage.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu od 200 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AVEROA SAS

11 Avenue Paul Verlaine

38100 Grenoble

Francuska

Proizvođač

Patheon France

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Francuska

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove:

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