

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xoanacyl 1 g filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 g af járnsítrati (sem flétta (e. coordination complex) sem inniheldur 210 mg af þrígildu járn).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,99 mg af sólsetursgulu FCF (E110) og 0,70 mg af allúrarauðu AC (E129).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ferskjulituð, sporöskjulaga (19 mm löng, 7,2 mm þykk og 10 mm breið) merkt með „KX52“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xoanacyl er ætlað til meðferðar á hækkuðum fosfór í sermi samhliða járnskorti hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð sjúklinga með nýrnasjúkdóma.

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af Xoanacyl er:

- Sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki eru háðir skilun: 3 g á sólarhring
- Sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm sem háðir eru skilun og fá ekki þegar fosfatbindandi lyf: 3–6 g á sólarhring með hliðsjón af járngildum og fosförgildum í sermi
- Sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm sem háðir eru skilun og fá nú þegar fosfatbindandi lyf og skipta yfir í Xoanacyl: 6 g á sólarhring

Taka verður Xoanacyl með mat eða strax á eftir máltíðum. Skipta skal heildardagskammtinum jafnt á milli máltíða dagsins, þar sem því verður við komið, og námunda að næstu heilu filmuhúðuðu töflu; ef ekki er hægt að skipta heildardagskammtinum jafnt skal taka stærri hluta filmuhúðuðu taflnanna með stærstu máltíð dagsins.

Verkun Xoanacyl hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru háðir skilun án þess að heimila samhliða meðferð með járn í bláæð og/eða lyfi sem örvar rauðkornamyndun (ESA) eftir þörfum.

Stöðva skal aðrar járnmeðferðir og fosfatbindandi meðferðir til inntöku þegar meðferð með Xoanacyl er hafin. Einnig gæti þurft að draga úr eða hætta gjöf járns í bláæð (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fá þetta lyf skulu fylgja fyrirmælum um mataræði sem inniheldur lítið af fosfati.

Títrun skammta

Fylgjast skal með járngildum (t.d. blóðrauða, ferritíni í sermi og mettun transferríns (TSAT)) og þéttni fosfórs í sermi innan 2 til 4 vikna frá því að byrjað er á Xoanacyl-skammtinum eða honum breytt og á um það bil 2–3 mánaða fresti þegar skammtur er orðinn stöðugur. Hægt er að auka eða minnka skammtinn um 1 til 2 filmuhúðaðar töflur á sólarhring með 2 til 4 vikna millibili eftir þörfum til að viðhalda járngildum og fosfór í sermi við ráðlögð markgildi upp að hámarki 12 filmuhúðuðum töflum á sólarhring. Hafa skal í huga tvíþætt áhrif lyfsins til að koma í veg fyrir ofmeðhöndlun (sjá kafla 4.4).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um skammta sem eru stærri en 9 filmuhúðaðar töflur á sólarhring hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki eru í skilun; því skal ekki nota skammta sem eru stærri en 9 filmuhúðaðar töflur á sólarhring hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki eru háðir skilun, nema eftirlit sé aukið samhliða.

Stöðva skal meðferð tímabundið ef blóðfosfatskortur kemur fram eða ef ferritín í sermi fer yfir 700 ng/ml og/eða TSAT fer yfir 40%. Þegar þetta hefur gengið til baka má hefja meðferð að nýju með minni skammti (sjá kafla 4.4).

Ef inntaka gleymist yfir daginn skal sjúklingum ráðlagt að taka ekki skammtinn sem gleymdist í næstu máltíð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtabreytingum hjá öldruðum (sjá kafla 5.1).

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi skulu hefja meðferð með minni upphafsskammtinum, 3 filmuhúðuðum töflum á sólarhring.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Xoanacyl hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa skal filmuhúðuðu töflurnar í heilu lagi; ekki má tyggja eða mylja filmuhúðaðar töflur þar sem það getur valdið litabreytingum í munni og á tönnum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Virkir alvarlegir sjúkdómar í meltingarfærum;
- Járnafhleðsla og aðrir járnuppsöfnunarsjúkdómar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit með járn-gildum

Allir sjúklingar sem fá lyfið þurfa að gangast undir a.m.k. ársfjórðungslegt eftirlit með mælingum á járnbirgðum í sermi (ferritíni og transferrínmettun í sermi (TSAT)) til að tryggja nægilega verkun og til að koma í veg fyrir járnafhleðslu sem getur haft skaðlegar heilsufarslegar afleiðingar, svo sem minnkaða beinþéttni.

Hætta skal notkun Xoanacyl tímabundið ef sermisþéttni ferritíns er yfir 700 ng/ml og/eða TSAT er yfir 40%. Við þessar aðstæður skal endurskoða áætlun um járnuppbót (þar á meðal, ef við á, samhliða járn-gjöf í bláæð).

Hugsanlega er þörf á samhliða meðferð með járn í bláæð og ESA-lyfi, einkum hjá sjúklingum sem háðir eru skilun. Velja skal skammta vandlega til að ná viðeigandi blóðrauðagildum að teknu tilliti til þeirra markmiða sem mælt er með fyrir slík lyf. Þörf fyrir járn í bláæð og ESA-lyf getur breyst með tíð og tíma.

Sermisþéttni ferritíns og TSAT-gildi hækka eftir gjöf járn í bláæð; því skal taka blóðsýni til mælinga á járnbirgðum á viðeigandi tíma til að skoða járnstöðu sjúklings eftir járn-gjöf í bláæð, með hliðsjón af lyfinu sem er notað, magni járn sem gefið er og tíðni skömmtunar, en að lágmarki 7 dögum eftir gjöf járn í bláæð.

Sjúklingar sem fá meðferð með Xoanacyl mega ekki fá samhliða meðferð með öðrum járnblöndum til inntöku.

Eftirlit með fosfór-gildum í sermi

Allir sjúklingar sem fá þetta lyf þurfa að minnsta kosti ársfjórðungslegt eftirlit með fosfór í sermi. Stöðva skal meðferð með Xoanacyl tímabundið ef blóðfosfatlækkun kemur fram (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem fá meðferð með Xoanacyl mega ekki fá samhliða meðferð með öðrum fosfatbindandi lyfjum.

Bólgu-sjúkdómur í þörmum og blæðingar í meltingarvegi

Ekki má nota Xoanacyl hjá sjúklingum með virka alvarlega meltingarfærasjúkdóma (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með virkan bólgu-sjúkdóm í þörmum með einkennum og nýlegar blæðingar í meltingarvegi með einkennum voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Xoanacyl má aðeins nota hjá þessum sjúklingum eftir ítarlegt mat á ávinningi/áhættu og fylgjast skal með einkennum frá meltingarvegi eftir að meðferð er hafin og hætta meðferð ef sjúkdómurinn versnar.

Meltingartruflanir

Greint hefur verið frá aukaverkunum í meltingarfærum, þ.m.t. alvarlegum tilvikum niðurgangs, kviðverkja og ógleði og fylgjast skal með því hvort slík einkenni koma fram (sjá kafla 4.8). Hætta verður notkun Xoanacyl hjá sjúklingum með virka alvarlega meltingarfærasjúkdóma (sjá kafla 4.3).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,99 mg af sólsetursgulu FCF (E110) og 0,70 mg af allúrarauðu AC (E129) sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er mælt með samhliða notkun

Þar sem þekkt er að sítrat eykur frásog áls skal forðast efnasambönd sem byggð eru á áli (t.d. sýrubindandi lyf sem innihalda álhýdroxíð) meðan sjúklingar fá Xoanacyl.

Lyf með sérstakar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Xoanacyl

Lyf sem geta haft áhrif á frásog járns í meltingarvegi

Eftirfarandi lyf geta haft milliverkanir við Xoanacyl og ekki má taka þau á sama tíma heldur að minnsta kosti 2 klukkustundum fyrir eða eftir töku Xoanacyl:

- Kalsíumuppbótarefni;
- Sýrubindandi lyf (t.d. lyf sem innihalda oxíð, hýdroxíð eða magnesíum- og kalsíumsölt);

Lyf sem geta haft milliverkanir við Xoanacyl

Eftirfarandi lyf geta haft milliverkanir við Xoanacyl og ekki má taka þau á sama tíma heldur að minnsta kosti 2 klukkustundum fyrir eða eftir töku Xoanacyl:

- Levótýroxín (týroxín). Þar sem vitað er að lyf sem innihalda járn draga úr frásogi levótýroxíns getur aðgengi levótýroxíns minnkað. Fylgjast skal með starfsemi skjaldkirtils, einkum eftir að meðferð með Xoanacyl er hafin og eftir skammtabreytingar. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta levótýroxíns meðan á meðferð með Xoanacyl stendur.
- Tilteknar meðferðir við Parkinsonssjúkdómi (levódópa, benserazíð, entacapón);
- Captópríl (ACE-hemill með súlfhýdrýlhóp);
- Járnklóbindiefni (t.d. penicillamín);
- Bífosfónöt (t.d. alendronatnatríum);
- Metýldópa (alfa-2-adrenvirkur viðtakaörvi);
- Ákveðin sýklalyf: tetrasýklín (t.d. doxýcýklín), cefdinír, flúorókínólón (t.d. cíprófloxasín, levófloxasín). Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum hjá heilbrigðum körlum og konum lækkaði Xoanacyl aðgengi cíprófloxasíns sem gefið var samhliða (mælt sem flatarmál undir ferli [AUC]) um u.þ.b. 45%. Aftur á móti kom engin milliverkun fram þegar Xoanacyl og cíprófloxasín voru tekin með 2 klst. millibili.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun járnsítratfléttu hjá þunguðum konum. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvefkanir á æxlun. Xoanacyl er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort járnsítratflétta/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Xoanacyl.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif Xoanacyl á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xoanacyl hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem fengu meðferð með Xoanacyl voru niðurgangur og litabreytingar á hægðum sem komu fram hjá 20,2% og 19,5% sjúklinga, talið í sömu röð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá samkvæmt klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm (N=858) koma fram í töflu 1. Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni, algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\,000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum þar sem Xoanacyl var gefið sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm.

MedDRA flokkur eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring			Blóðfosfatlækkun	Ofhleðsla járns
Meltingarfæri	Niðurgangur, litabreyting á hægðum	Kviðverkir / óþægindi í kvið / uppþemba, ógleði, hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur	Blóðhægðir, gyllinæð	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meltingartruflanir

Algengustu aukaverkanirnar komu fram í líffæraflokknum meltingarfæri (42,1%), þar á meðal alvarleg tilvik (2,7%) og tilvik sem leiddu til þess að notkun lyfsins var hætt (5,9%). Alvarlegar aukaverkanir frá meltingarfærum voru m.a. niðurgangur (1,3%), kviðverkir (0,6%) og ógleði (0,1%). Sú aukaverkun frá meltingarfærum sem oftast varð til þess að meðferð var hætt var niðurgangur (3,4%).

Ofhleðsla járns

Hækkun á ferritíni og TSAT fram yfir öryggismörk hefur komið fram við notkun Xoanacyl (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun járns er hættuleg og krefst tafarlausra viðbragða. Einkenni bráðrar ofskömmtnunar járns eru m.a. uppköst, niðurgangur, kviðverkir, skapstyggð og sljóleiki. Ef staðfest er eða grunur leikur á að einhver hafi, af slysi eða ásetningi, tekið of stóran skammt af Xoanacyl skal tafarlaust leita læknishjálp. Hefja skal stuðnings- og einkennameðferð í samræmi við bestu þekkingu og íhuga skal notkun járnklóbindiefnis eins og desferrioxamíns.

Ofskömmtnun Xoanacyl getur einnig valdið blóðfosfatlækkun sem getur leitt til ógleði og höfuðverks og skal meðhöndla samkvæmt hefðbundnum klínískum venjum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Öll önnur lyf til lækninga; lyf við blóðkalíumhækkun og blóðfosfathækkun, ATC flokkur: V03AE08

Verkunarháttur

Virka efnið í þessu lyfi er járnsítratflétta sem er sérstaklega gerð til að hafa stórt yfirborðsflatarmál og skilgreint mólhlutfall þriggils járns á móti sítrati. Stórt yfirborðsflatarmál járnsítratfléttu hefur áhrif á leysni þriggils járns við lífeðlisfræðilegt sýrustig og gerir það að verkum að hluti þriggilda járnsins frásogast og skilar járn til efnaskiptaferlisins.

Járnsítratflétta hefur tvöfaldan verkunarmáta, einn sem tengist því að útvega þriggilt járn og annan sem tengist því að draga úr frásogi fosförs. Tvöfaldi verkunarhátturinn leiðir til beinna áhrifa við að draga úr virkum, heilum vaxtarþætti trefjakímfrumu 23 (iFGF-23).

Eftir inntöku er leysanlegt þriggilt járn afoxað úr járnþriggildisformi yfir í járnþvígildisform með járnþriggildisredúktasa í meltingarveginum. Eftir flutning í gegnum þarmafrumurnar út í blóðið berst oxað járnþriggildi um blóðrásina bundið blóðvökvapróteininu transferríni og er tekið upp í blóðrauða.

Sá hluti fléttunnar sem frásogast ekki hvarfast við fosfat í fæðu í meltingarveginum og fellur út sem járnsítratfosfatflétta. Þetta efnasamband er óleysanlegt og skilst út með hægðum og dregur þannig úr því magni fosfats sem frásogast úr meltingarveginum. Með því að binda fosfat í meltingarveginum og draga úr frásogi lækkar járnsítratflétta gildi fosförs í sermi. Eftir frásog umbreyta vefirnir sítrati í bíkarbónat.

Verkun

Þrjár klínískar lykilrannsóknir hafa verið gerðar til að styðja við verkun járnsítratfléttu í meðferð á samhliða járnskorti og hækkuðum fosförgildum í sermi hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Tvær rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem ekki voru háðir skilun (NDD) og ein rannsókn var gerð hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru háðir skilun (DD).

Rannsókn 1 (KRX-0502-204)

Alls var 149 þátttakendum með járnskortsblóðleysi og langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru ekki háðir skilun (blóðrauði > 9,0 og < 12,0 g/dl [$> 5,6$ og $< 7,5$ mmól/l], ferrítín í sermi ≤ 300 ng/ml, transferrínmettun [TSAT] $\leq 30\%$, ferrítín í sermi ≤ 300 ng/ml) og hækkað fosfór í sermi (≥ 4 og < 6 mg/dl [$\geq 1,3$ og $< 1,9$ mmól/l]) slembiraðað til að fá annaðhvort járnsítratflétu (N=75) eða lyfleysu (N=74). Upphafsskammturinn var 3 filmuhúðaðar töflur/sólarhring sem var títraður með hliðsjón af fosförgildum í sermi; hámarksskammturinn var 12 filmuhúðaðar töflur/sólarhring.

Samsettur aðalendapunktur verkunar var breyting frá upphafsgildum til viku 12 á TSAT og breyting frá upphafsgildum til viku 12 á fosfór í sermi. Helstu aukaendapunktur verkunar voru m.a. breyting frá upphafsgildi til viku 12 á ferrítíni í sermi, blóðrauða og heilum vaxtarþætti trefjakímfrumu-23 (iFGF-23).

Við skráningu í rannsóknina voru 20,3% þátttakenda með langvinnan 3. stigs nýrnasjúkdóm, 52,7% með langvinnan 4. stigs nýrnasjúkdóm og 25,7% með langvinnan 5. stigs nýrnasjúkdóm. Meðalaldur þátttakenda var 65,1 ár (á bilinu 21 til 88 ár; 56,1% ≥ 65 ára) og meirihluti þeirra voru hvítir (77,7%) og konur (64,9%). Meðaldagskammturinn af járnsítratflétu var 5,1 filmuhúðaðar töflur/sólarhring.

Aðal- og aukaendapunktur hvað varðar samvægi járns og fosfórs eru teknir saman í töflu 2.

Tafla 2: Rannsókn 1 - Samantekt á niðurstöðum aðalendapunkta og helstu aukaendapunkta

Breyta		Lyfleysa (N=69)	Járnsítratflétta (N=72)
TSAT í sermi, %	Upphafsgildi Meðaltal (staðalfrávik)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	Vika 12, breyting frá upphafsgildi Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	11,3 (1,70)
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	8,0; 14,7 < 0,001 ^a
Fosfór í sermi, mg/dl [a]	Upphafsgildi, Meðaltal (staðalfrávik)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	Vika 12, breyting frá upphafsgildi Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	-0,5 (0,10)
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	-0,7, -0,3 < 0,001 ^a
Ferrítín í sermi, ng/ml	Upphafsgildi Meðaltal (staðalfrávik)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	Vika 12, breyting frá upphafsgildi Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	77,5 (10,83)
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	56,2; 98,7 < 0,001 ^a

Blóðrauði, g/dl [b]	Upphafsgildi Meðaltal (staðalfrávik)	10,6 (1,07)	10,5 (0,81)
	Vika 12, breyting frá upphafsgildi Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-0,2 (0,10)	0,4 (0,10)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	0,6 (0,14)
	95% öryggisbil fyrir mismun miðað við lyfleysu p-gildi	-	0,4; 0,9 < 0,001 ^a
iFGF-23, pg/ml	Upphafsgildi Meðaltal (staðalfrávik)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
	Vika 12, breyting frá upphafsgildi Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	-125 (52,42)
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	-220, -21,7 0,017 [c]

Runubundin stigskipt prófunaráætlun var notuð fyrir aðal- og aukaendapunkta verkunar.

iFGF-23=heill vaxtarþáttur trefjakímfrumu-23; TSAT=mettun transferríns.

[a] hægt er að áætla gildi í mmól/l með breytistuðlinum 0,3229; [b] hægt er að áætla gildi í mmól/l með breytistuðlinum 0,6206; [c] ANCOVA-líkan með meðferð sem fasta verkun og upphafsgildi sem skýribreytu.

Rannsókn 2 (KRX-0502-306)

Þátttakendur með járnskortsblóðleysi og langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru ekki háðir skilun (blóðrauði $\geq 9,0$ og $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5,6$ og $\leq 7,1$ mmól/l], ferrítín í sermi ≤ 200 ng/ml og TSAT $\leq 25\%$) með fosfór í sermi $\geq 3,5$ mg/dl [$\geq 1,1$ mmól/l] voru teknir inn í rannsóknina. Alls var 234 þátttakendum slembiraðað til að fá annaðhvort járnsítratfléttu (N=117) eða lyfleysu (N=117) í 16 vikur með upphafsskammtinum 3 filmuhúðaðar töflur/sólarhring sem síðan var títraður með hliðsjón af blóðrauðagildum með hámarksskammtinum 12 filmuhúðaðar töflur/sólarhring. Eftir 16. viku gátu þátttakendur farið í 8 vikna framlengingarfasa þar sem allir þátttakendur fengu járnsítratfléttu í skammtinum 3 filmuhúðaðar töflur/sólarhring sem hægt var að títra með hliðsjón af klínískri svörun.

Aðalendapunktur verkunar var hlutfall þeirra sem sýndu blóðrauðasvörun, skilgreint sem þátttakandi með aukningu um $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmól/l] á einhverjum tímabili í 16 vikna samanburðarfasa með lyfleysu. Aukaendapunktur verkunar voru bæði járn- og fosförgildi: breyting á blóðrauða, TSAT, ferrítín í sermi frá upphafi til viku 16, hlutfall þátttakenda með viðvarandi blóðrauðasvörun (meðalbreyting $\geq 0,75$ g/dl [0,47 mmól/l] á hverju 4 vikna tímabili í 16 vikna samanburðarfasanum með lyfleysu, að því tilskildu að $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmól/l] hafi einnig náðst á þessu tímabili) og breyting á fosfór í sermi frá upphafsgildi að viku 16.

Við skráningu í rannsóknina voru 48,1% þátttakenda með langvinnan 3. stigs nýrnasjúkdóm, 42,1% með langvinnan 4. stigs nýrnasjúkdóm og 9,9% með langvinnan 5. stigs nýrnasjúkdóm. Meðalaldur þátttakenda var 65,4 ár (á bilinu 26 til 93 ára; 58,8% ≥ 65 ára) og meirihluti þeirra voru hvítir (68,7%) og konur (63,1%). Meðaldagskammturinn af járnsítratfléttu var 5,0 filmuhúðaðar töflur/sólarhring.

Aðal- og aukaendapunktur eru teknir saman í eftirfarandi töflu.

Tafla 3: Samantekt á niðurstöðum aðal- og aukaendapunkta í rannsókn 2

Breyta		Lyfleysa (n=115)	Járnsítratflétta (N=117)
Sjúklingar með blóðrauðasvörun, %	Á slembiröðuðu tímabili	19,1	52,1
	% þátttakenda	-	33,0 (21,4; 44,6)
	Munur miðað við lyfleysu (95% öryggisbil) p-gildi	-	< 0,001 [c]
Viðvarandi blóðrauðasvörun, %	Á slembiröðuðu tímabili	14,8	48,7
	% þátttakenda	-	33,9 (22,8; 45,1)
	Munur miðað við lyfleysu (95% öryggisbil) p-gildi	-	< 0,001 [c]
Blóðrauði, g/dl [a]	Upphafsgildi	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	Meðaltal (staðalfrávik)		
	Vika 16, breyting frá upphafsgildi		
	Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	0,84 (0,13)
TSAT, %	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	0,58; 1,10 < 0,001 [d]
	Upphafsgildi	19,6 (6,63)	20,2 (6,43)
	Meðaltal (staðalfrávik)		
Ferrítín í sermi, ng/ml	Vika 16, breyting frá upphafsgildi		
	Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-0,6 (1,37)	17,8 (1,37)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	18,4 (1,94)
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	14,6; 22,2 < 0,001 [d]
	Upphafsgildi	81,7 (58,26)	85,9 (55,74)
Fosfór í sermi, mg/dl [b]	Meðaltal (staðalfrávik)		
	Vika 16, breyting frá upphafsgildi		
	Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-7,7 (9,23)	162,6 (9,00)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	170,3 (12,89)
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	144,9; 195,7 < 0,001 [d]
Fosfór í sermi, mg/dl [b]	Upphafsgildi	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	Meðaltal (staðalfrávik)		
	Vika 16, breyting frá upphafsgildi		
	Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	-0,21 (0,09)
Fosfór í sermi, mg/dl [b]	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	-0,39; -0,03 0,020 [d]
	Upphafsgildi	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	Meðaltal (staðalfrávik)		
Fosfór í sermi, mg/dl [b]	Vika 16, breyting frá upphafsgildi		
	Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
	Munur miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	-0,21 (0,09)
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	-0,39; -0,03 0,020 [d]
	Upphafsgildi	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	Meðaltal (staðalfrávik)		

Runubundin stigskipt prófunaráætlun var notuð fyrir aðal- og aukaendapunkta verkunar.

TSAT=mettun transferríns.

[a] hægt er að áætla gildi í mmól/l með breytistuðlinum 0,6206; [b] hægt er að áætla gildi í mmól/l með breytistuðlinum 0,3229 [c] tvíhliða kí-kvaðratspróf; [d] aðferð með blönduðum líkönum og endurteknum mælingum samkvæmt meðferðarskilmálum, upphafsgildi, viku eftir upphafsgildi og meðferð samkvæmt milliverkunum eftir vikum frá upphafsgildi.

Rannsókn 3 (KRX-0502-304)

Þessi rannsókn var opin samanburðarrannsókn með virku lyfi í 52 vikur og síðan 4 vikna samanburðarfasa með lyfleysu. Þátttakendur með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru háðir skilun (blóðskilun 3 sinnum í viku eða kviðskilun) með hækkuð fosförgildi (fosfór í sermi $\geq 6,0$ mg/dL [$\geq 1,9$ mmól/l] eftir útskolun á fyrirbyggjandi fosfatbindandi lyfi), ferrítín < 1.000 ng/ml og TSAT $< 50\%$ voru teknir inn í rannsóknina. Þátttakendum var slembiraðað (N=441) til að fá annaðhvort járnsítratfléttu (N=292) eða virkt samanburðarlyf (N=149) í hlutfallinu 2:1. Virki samanburðarhópurinn fékk kalsíumasetat, sevelamerkarbónat eða samsetningu af þessu, sem var gefið á grundvelli síðasta skammts sem gefinn var áður en útskolun hófst, eða ef viðkomandi var ekki áfram á sama fosfatbindandi lyfi, samkvæmt upplýsingum um ávísun lyfsins að ákvörðun rannsakanda. Þátttakendur gátu haldið áfram að fá járn- og rauðkornavakaörvandi lyf í bláæð eftir þörfum. Í upphafi voru 61% (265/438) af rannsóknarhópnum sem fengu járn í bláæð og 82% (359/438) af rannsóknarhópnum sem fengu rauðkornavakaörvandi lyf í bláæð. Hópnum sem fékk járnsítratfléttu voru gefnar 6 filmuhúðaðar töflur/sólarhring og skammturinn títraður með hliðsjón af fosförgildum í sermi, hámarksskammturinn var 12 filmuhúðaðar töflur/sólarhring. Við lok 52 vikna tímabilsins með virkum samanburði var þátttakendum sem höfðu fengið járnsítratfléttu slembiraðað til að halda áfram að fá járnsítratfléttu eða fá lyfleysu í 4 vikur til viðbótar.

Meðalaldur þátttakenda með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru háðir skilun var 54,4 ár (á bilinu 19 til 90 ár; 20,5% ≥ 65 ára). Meirihluti þátttakenda var af afrísk-amerískum/svörtum kynþætti (53,0%) og karlkyns (61,2%). Á 52 vikna tímabilinu með samanburði við virkt lyf var meðaldagskammturinn af járnsítratfléttu 8,8 filmuhúðaðar töflur/sólarhring.

Aðalendapunktur verkunar var breytingin frá upphafsgildi til viku 12 á fosförgildum í sermi hjá hópnum sem fékk járnsítratfléttu samanborið við þátttakendur sem fengu sevelamerkarbónat sem eina lyfið í virka samanburðarminnum (N=78). Meðaltal minnstu fervika (95% öryggisbil) var -2,03 mg/dl (-2,21; -1,86) í hópnum sem fékk járnsítratfléttu samanborið við -2,17 mg/dl (-2,51; -1,84) í sevelamerkarbónat-hópnum; meðaltal minnstu fervika fyrir meðferðarmun var 0,14 mg/dl (95% öryggisbil fyrir mismun: -0,24; 0,52). Þetta jafngildir u.þ.b. -0,66 mmól/l meðallækkun í hópnum sem fékk járnsítratfléttu og -0,70 mmól/l meðallækkun í sevelamer-hópnum (mismunur um 0,04 mmól/l).

Aukaendapunktur verkunar mátu meðferðaráhrif járnsítratfléttu samanborið við virka samanburðarminn (allar meðferðir) og voru breytingin frá upphafsgildum til viku 52 á ferrítíni í sermi, TSAT og uppsafnaðri notkun járn í bláæð til viku 52 og ESA (miðgildi sólarhringsskammts).

Í 4 vikna samanburðarfasanum með lyfleysu kom fram hækkun á fosfór í sermi í hópnum sem var skipt yfir í lyfleysu (meðaltal minnstu fervika [95% öryggisbil] frá upphafsgildi í viku 52 til viku 56 var 1,86 mg/dl [1,57; 2,15]) og áframhaldandi lækkun í hópnum sem var áfram á járnsítratfléttu (-0,32 mg/dl [-0,61; -0,03]). Meðaltal minnstu fervika fyrir meðferðarmun var -2,18 (95% öryggisbil fyrir mismun: -2,59; -1,77), sem var marktækt ($p < 0,0001$).

Niðurstöður úr aukaendapunktum eru teknar saman í töflunni hér á eftir.

Tafla 4: Samantekt á niðurstöðum úr aukaendapunktum í rannsókn 3

Breyta		Virkt samanburðarlyf (N=146) [a]	Járnsítratflétta (N=281)
Ferrítín í sermi, ng/ml	Upphafsgildi Meðaltal (staðalfrávik)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	Vika 52, breyting frá upphafsgildi Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	Mismunur minnstu fervika miðað við lyfleysu (SE)	-	273,92 (42,57)
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	190,22; 357,61
		-	< 0,0001 [b]
TSAT í sermi, %	Upphafsgildi Meðaltal (staðalfrávik)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	Vika 52, breyting frá upphafsgildi Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	Mismunur minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	9,33 (1,58)
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	6,22; 12,44
		-	< 0,0001 [b]
Járgjöf í bláæð, mg/sólarhring	Miðgildi daglegrar inntöku á 52 vikum	3,83	1,87
	p-gildi	-	< 0,0001 [c]
Gjöf ESA-lyfs í bláæð, einingar/sólarhring	Miðgildi daglegrar inntöku á 52 vikum	993,46	755,80
	p-gildi	-	0,0473 [c]

Runubundin stigskipt prófunaráætlun var notuð fyrir aðal- og aukaendapunkta verkunar.

TSAT=mettun transferríns, ESA=rauðkornavakaörvandi lyf

[a] felur í sér kalsíumasetat, sevelamerkarbónat eða sambland af þessu; [b] ANCOVA-líkan með meðferð sem fasta verkun og upphafsgildi rannsóknar sem skýribreytu; [c] tvíhliða Wilcoxon-próf á summum sætistalna.

Í post-hoc-greiningu kom fram lækkun á blóðrauða í sermi á 52 vikum hjá báðum meðferðarörmum (sjá töflu hér á eftir), sem var minni í járnsítratflétu-arminum.

Tafla 5: Samantekt á niðurstöðum blóðrauða í rannsókn 3

Breyta		Virkt samanburðarlyf (N=146) [a]	Járnsítratflétta (N=281)
Blóðrauði í sermi, g/dl [b]	Upphafsgildi Meðaltal (staðalfrávik)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	Vika 52, breyting frá upphafsgildi Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (staðalvilla)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	Mismunur minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalvilla)	-	0,30 (0,14).
	95% öryggisbil fyrir mismun p-gildi	-	0,02; 0,57
		-	0,034 [c]

[a] felur í sér kalsíumasetat, sevelamerkarbónat eða samsetningu af þessu; [b] hægt er að áætla gildi í mmól/l með því að nota breytistuðulinn 0,6206; [c] ANCOVA-líkan með meðferð sem fasta verkun og upphafsgildi rannsóknar sem skýribreytu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á járnsítratfléttu hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á járnskortsblóðleysi vegna langvinns nýrnasjúkdóms með hækkuðum fosförgildum í sermi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á lyfjahvörfum.

Eftir inntöku er leysanlegt þrígilt járn afoxað úr járnþrígildisformi yfir í járnþvígildisform með járnþrígildisredúktasa í meltingarveginum. Eftir flutning í gegnum þarmafrumurnar út í blóðið berst oxað járnþrígildi um blóðrásina bundið blóðvökvapróteininu transferríni. Það dreifist aðallega til lifrar, milta og beinmergs og er nýtt með upptöku í rauð blóðkorn.

Ófrásogað járn úr járnsítratfléttu hefur milliverkun við fosfat í meltingarvegi og myndar járnsítratfosfatfléttu, sem er óleysanleg flétta sem skilst út í hægðum.

Eftir frásög umbreyta vefirnir sítrati í bíkARBónat.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Marklíffærið fyrir helstu eiturrhif járnsítratfléttu í rannsóknum á eiturveikunum eftir endurtekna skammta til inntöku hjá rottum og hundum er meltingarvegurinn. Brún litabreyting sem sýndi fram á ofhleðslu járns og leiddi til lifrarskemmda kom fram hjá hundum, viðkvæmustu tegundinni, sem meðhöndlaðir voru með járn sítrati í 42 vikna rannsókn. Öryggismörkin við mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir ráðlagðan hámarksmeðferðarskammt fyrir menn, 200 mg/kg (12 g/sólarhring), samsvara 1,1 miðað við líkamsyfirborð.

Járn sítratflétta olli hvorki stökkbreytingum á Ames-prófi (greiningu á víxluðum stökkbreytingum hjá bakteríum) né litningaskemmdum á litningabreytingaprófi í trefjakímfrumum úr kínverskum hömstrum.

Gögn úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa sýnt að járn sambönd og sítrónusýra eru ekki krabbameinsvaldandi hjá músum og rottum þegar þau eru gefin í vöðva eða undir húð.

Möguleikinn á því að járn sítratflétta hafi skaðleg áhrif á æxlunargetu eða valdi vansköpun hjá fóstri hefur ekki verið metinn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Forhleypt sterkja
Kalsíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Tríasetín
Sólseturgult FCF (E110)

Allúrarautt AC (E129)
Indígótín (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

Geymsluþol eftir að glas er opnað í fyrsta sinn: 2 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glös úr háþéttipólýetýleni (HDPE) sem eru innsigluð með barnaöryggisskrúfloki úr pólýprópýleni, álfilmu sem er hitainnsigluð með pólýetýlenfóðri og með tveimur pokum sem innihalda kísilhlaup. Hvert glas inniheldur 200 filmuhúðaðar töflur og er pakkað í pappaöskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1923/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakkland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Xoanacyl 1 g filmuhúðaðar töflur
járnsítrat (sem flétta)

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 g af járnsítrati (sem flétta (e. coordination complex) sem inniheldur 210 mg af þrígildu járn).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sólsetursgult FCF (E110) og allúrarautt AC (E129) litarefni. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

200 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Gleypta verður töflurnar í heilu lagi. Má hvorki tyggja né mylja.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1923/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

xoanacyl

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Xoanacyl 1 g filmuhúðaðar töflur
Járnsítrat (sem flétta)

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 g af járnsítrati (sem flétta (e. coordination complex) sem inniheldur 210 mg af þrígildu járni).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sólsetursgult FCF (E110) og allúrarautt AC (E129) litarefni. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

200 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Gleypa verður töflurnar í heilu lagi. Má hvorki tyggja né mylja.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Geymsluþol eftir að glasið hefur verið opnað: 2 mánuðir
Dagsetning opnunar: __/__/__

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1923/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xoanacyl 1 g filmuhúðaðar töflur járnsítrat (sem flétta)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xoanacyl og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xoanacyl
3. Hvernig nota á Xoanacyl
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xoanacyl
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xoanacyl og við hverju það er notað

Xoanacyl er lyf sem verkar með því að binda fosfór og inniheldur járn. Það er notað hjá fullorðnum með skerta nýrnastarfsemi sem hafa há gildi fosfórs í blóði og járnskort.

Sjúklingar með langvarandi skerta nýrnastarfsemi geta ekki fjarlægt fosfór úr líkamanum á fullnægjandi hátt. Þetta getur leitt til hárra gilda fosfórs í blóðinu sem getur valdið uppsöfnun kalsíums í vefjum (kalkmyndun) sem veldur vandamálum eins og rauðum augum, kláða í húð og beinverkjum. Fosfór er að finna í mörgum matvælum. Xoanacyl binst við fosfór úr fæðu í meltingarveginum (maga og þörmum) til að koma í veg fyrir að hann frásogist inn í blóðið. Fosfór sem er bundinn við Xoanacyl skilst síðan út úr líkamanum með hægðum.

Sjúklingar með langvarandi skerta nýrnastarfsemi geta verið með lægra járn magn í blóðinu. Lítið járn getur valdið blóðleysi (lítið magn rauðra blóðkorna). Xoanacyl sér líkamanum fyrir járn.

2. Áður en byrjað er að nota Xoanacyl

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis.

Ekki má nota Xoanacyl

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir járnsítrati (sem fléttu) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með alvarlegan maga- eða þarma sjúkdóm;
- ef þú ert með járnafhleðslu, sjúkdómsástand sem veldur því að líkaminn tekur upp of mikið járn úr fæðunni eða ef þú ert með einhvern annan sjúkdóm sem tengist upptöku á of miklu járn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Xoanacyl er notað ef þú ert með:

- bólgu í þörmum eða blæðingu í maga (sjá kafla 2 „Ekki má nota Xoanacyl“);

- virkan alvarlegan maga- og þarmasjúkdóm (sjá kafla 2 „Ekki má nota Xoanacyl“).

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun Xoanacyl hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Xoanacyl

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota eftirfarandi lyf meðan á meðferð með Xoanacyl stendur

- lyf sem innihalda ál og eru notuð til að lækka sýrustig í maga: sýrubindandi lyf svo sem álhýdroxíð;
- önnur lyf sem innihalda járn og eru ætluð til inntöku.

Læknirinn gæti ráðlagt þér að taka þessi lyf að minnsta kosti 2 klukkustundum fyrir eða eftir töku Xoanacyl

- lyf til meðferðar við vanvirkum skjaldkirtli (skortur á skjaldkirtilshormóni): levótýroxín. Hugsanlega þarf að aðlaga skammt levótýroxíns meðan meðferð með Xoanacyl stendur yfir;
- sýklalyf til meðferðar við bakteríusýkingum: síprófloxasín, levófloxasín, doxýcýklín, cefðínir;
- lyf við Parkinsonssjúkdómi: levódópa, benserazíð, entacapón;
- lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi: kaptópríl, metýldópa;
- lyf sem er notað til að meðhöndla liðagigt, Wilsons-sjúkdóm, systínmigu, blýeitrun: penicillamín;
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla beinþynningu og til að styrkja bein: alendrónatnatríum, kalsíum;
- lyf sem notuð eru til að draga úr sýrustigi í maga: sýrubindandi lyf eins og oxíð, hýdroxíð eða magnesíum- og kalsíumsölt.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki er þekkt hvort Xoanacyl hafi áhrif á börn í móðurkviði. Xoanacyl er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir. Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur. Ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur verður þú að leita ráða hjá læknum.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort Xoanacyl berst í brjóstamjólki. Láttu lækinn vita ef þú vilt hafa barn á brjósti þegar þú notar þetta lyf. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort hætta eigi brjóstagið eða stöðva tímabundið meðferð með Xoanacyl.

Akstur og notkun véla

Xoanacyl hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Xoanacyl inniheldur sólsetursgult FCF (E110) og allúraraútt AC (E129) litarefni

Þessi hjálparefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Xoanacyl

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þér gæti hafa verið ráðlagt að fylgja sérstöku mataræði til að koma í veg fyrir að fosförgildi í blóðinu hækki mikið. Ef svo er, verður þú að halda áfram að fylgja sérstaka mataræðinu, jafnvel þótt þú takir Xoanacyl.

Hámarksskammtur á sólarhring er 12 filmuhúðaðar töflur.

Ráðlagður upphafsskammtur er:

- Ef þú ert ekki í skilun: 1 filmuhúðuð tafla þrisvar á dag, með eða strax á eftir aðalmáltíðum dagsins;
- Ef þú ert í skilun og ert ekki þegar að taka lyf sem lækkar fosförgildi: 1 eða 2 filmuhúðaðar töflur þrisvar á dag, með eða strax á eftir aðalmáltíðum dagsins;
- Ef þú ert í skilun og ert þegar að taka lyf sem lækkar fosförgildi: 2 filmuhúðaðar töflur þrisvar á dag, með eða strax á eftir aðalmáltíðum dagsins.

Læknirinn gæti minnkað eða aukið upphafsskammtinn með hliðsjón af járn- og fosförgildum í blóðinu. Læknirinn mun fylgjast reglulega með járn- og fosförgildum í blóðprufum hjá þér. Þessar blóðprufur geta verið hluti af venjubundnu eftirliti vegna nýrnasjúkdómsins.

Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm er ráðlagður upphafsskammtur 1 filmuhúðuð tafla þrisvar á sólarhring.

Aðferð við notkun

Gleypa skal filmuhúðuðu töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki má tyggja eða mylja filmuhúðuðu töflurnar þar sem járn getur valdið litabreytingum í munni og á tönnum. Læknirinn mun segja þér hve margar filmuhúðaðar töflur þú átt að taka með hverri máltíð.

Ef tekinn er stærri skammtur af Xoanacyl en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið of margar filmuhúðaðar Xoanacyl-töflur inn fyrir slysni skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða eitrunarmiðstöð.

Þú gætir fundið fyrir ógleði eða fengið niðurgang, kviðverki, höfuðverk, fundið fyrir pirringi eða syfju. Læknir gæti þurft að veita þér meðferð til að fjarlægja umframjárn úr líkamanum. Þú gætir verið með of lág gildi fosförs í blóðinu. Læknir gæti stöðvað meðferðina tímabundið.

Ef gleymist að taka Xoanacyl

Taktu næsta skammt á venjulegum tíma með máltíð. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Xoanacyl

Mikilvægt er að þú haldir áfram að taka Xoanacyl eins lengi og læknirinn ávísar lyfinu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- litabreytingar á hægðum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- verkur, óþægindi og/eða bólga í maga
- ógleði
- hægðatregða

- meltingartruflanir
- vindgangur

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- lág gildi fosförs í blóðprufum
- blóð í hægðum
- gyllinæð

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- há gildi járns í blóðprufum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xoanacyl

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Notið glasið innan 2 mánaða frá því það var fyrst opnað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xoanacyl inniheldur

- Virka innihaldsefnið er járnstrat (sem flétta). Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 g af járnstrati (sem flétta (e. coordination complex) sem inniheldur 210 mg af þriggildu járn).
- Önnur innihaldsefni eru forhleypst sterkja og kalsíumsterat í töflukjarnanum og hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), tríasetín, sólsetursgult FCF (E110), allúrarautt AC (E129) og indígótín (E132) í filmuhúðinni (sjá kafla 2 „Xoanacyl inniheldur sólsetursgult FCF og allúrarautt AC litarefni“).

Lýsing á útliti Xoanacyl og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru ferskjulitaðar, sporöskjulaga (19 mm langar, 7,2 mm þykkar og 10 mm breiðar), merktar með „KX52“ á annarri hliðinni.

Filmuhúðuðu töflunum er pakkað í glös úr háþéttipólýetýleni (HDPE) sem eru innsigluð með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, álfilmu sem er innsigluð með pólýetýlenfóðri og tveimur pokum sem innihalda kísilhlaup til að vernda lyfið gegn raka.

Hver askja inniheldur eitt glas með 200 filmuhúðuðum töflum.

Markaðsleyfishafi

AVEROA SAS

11 Avenue Paul Verlaine

38100 Grenoble
Frakkland

Framleiðandi
Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>