

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xoanacyl 1 g compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 g di ferrico citrato (come complesso di coordinazione, contenente 210 mg di ferro ferrico).

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,99 mg di giallo tramonto FCF (E110) e 0,70 mg di rosso allura AC (E129).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Color pesca, di forma ovale (19 mm di lunghezza, 7,2 mm di spessore e 10 mm di larghezza), con l'incisione "KX52" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xoanacyl è indicato in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD), per il trattamento di livelli elevati di fosforo sierico concomitanti a carenza di ferro.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con patologie renali.

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata di Xoanacyl è:

- nei pazienti con CKD, non dialisi-dipendenti: 3 g al giorno.
- nei pazienti con CKD, dialisi-dipendenti, che non assumono già un legante del fosfato: 3-6 g al giorno, sulla base dei parametri del ferro e dei livelli di fosforo sierico;
- nei pazienti con CKD dialisi-dipendenti, che assumono già un legante del fosfato e passano a Xoanacyl: 6 g al giorno.

Xoanacyl deve essere assunto durante o immediatamente dopo i pasti. Ove possibile, la dose totale giornaliera, quando possibile, deve essere suddivisa in parti uguali tra i pasti della giornata, arrotondando al numero intero di compresse rivestite con film più vicino. Se la dose totale giornaliera non può essere suddivisa in parti uguali, il numero maggiore di compresse rivestite con film deve essere assunto con il pasto principale della giornata.

L'efficacia di Xoanacyl non è stata investigata in studi clinici su pazienti dialisi-dipendenti che non abbiano ricevuto un trattamento concomitante con ferro per via endovenosa e/o, qualora necessario, con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA).

Al momento dell'inizio del trattamento con Xoanacyl, qualsiasi altra terapia orale con ferro e terapia a base di leganti del fosfato deve essere interrotta. Inoltre può essere necessario ridurre o interrompere l'assunzione di ferro per via endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti che ricevono questo medicinale devono seguire la prescritta dieta a basso contenuto di fosfati.

Titolazione della dose

I parametri del ferro (ad es., emoglobina, ferritina sierica e saturazione della transferrina - TSAT) e le concentrazioni di fosforo sierico devono essere monitorati entro 2-4 settimane dall'inizio dell'assunzione o dalla modifica della dose di Xoanacyl e, una volta che la situazione si sia stabilizzata, approssimativamente ogni 2-3 mesi. La dose può essere aumentata o diminuita, secondo le necessità, di 1-2 compresse rivestite con film al giorno, a intervalli di 2-4 settimane, per mantenere i parametri del ferro e del fosforo sierico ai livelli raccomandati, fino a un massimo di 12 compresse rivestite con film al giorno. Si deve tenere conto del duplice effetto del prodotto per evitare il sovratrattamento (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con CKD non dialisi-dipendenti, non devono essere utilizzate dosi superiori a 9 compresse rivestite con film al giorno, poiché sono disponibili dati limitati per dosi superiori a 9 compresse rivestite con film al giorno in pazienti con CKD non in dialisi, a meno che non sia possibile eseguire un monitoraggio intensificato.

Se si sviluppa ipofosfatemia o se la ferritina sierica supera 700 ng/mL e/o la TSAT supera il 40 %, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto. Una volta risolta la situazione, il trattamento può essere ripreso a una dose inferiore (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere istruiti che, in caso di mancata assunzione di una dose durante la giornata, non devono assumerla al pasto successivo.

Popolazioni speciali

Popolazione geriatrica

Negli anziani, non è necessario alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica devono iniziare il trattamento con la dose iniziale più bassa, 3 compresse rivestite con film al giorno.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di Xoanacyl non sono state ancora determinate. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere ingerite intere, non devono essere masticate o frantumate perché ciò può causare la colorazione anormale della bocca e dei denti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- patologie gastrointestinali attive, severe;
- emocromatosi e qualsiasi altra patologia da accumulo di ferro.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio dei parametri del ferro

Tutti i pazienti trattati con questo medicinale necessitano di un monitoraggio almeno trimestrale dei parametri di accumulo del ferro sierico (ferritina sierica e TSAT), per assicurare un effetto sufficiente ed evitare un sovraccarico di ferro con potenziali conseguenze negative per la salute, come una diminuzione della densità minerale ossea.

Se la ferritina sierica è superiore a 700 ng/mL e/o la TSAT è superiore al 40 %, la somministrazione di Xoanacyl deve essere temporaneamente interrotta. Con questo quadro, occorre riconsiderare la strategia di integrazione del ferro (inclusa l'assunzione concomitante di ferro per via endovenosa, se del caso).

In particolare nei pazienti dialisi-dipendenti, potrà essere necessario un trattamento concomitante con ferro per via endovenosa ed ESA. Le dosi devono essere accuratamente selezionate per raggiungere livelli adeguati di emoglobina, tenendo conto degli obiettivi raccomandati per tali medicinali. La necessità di ferro per via endovenosa e di ESA può variare nel tempo.

Poiché, dopo la somministrazione di ferro per via endovenosa, i livelli di ferritina sierica e di TSAT aumentano, i campioni di sangue per la misurazione dei parametri di accumulo del ferro devono essere prelevati in un momento idoneo, ma non meno di 7 giorni dopo la somministrazione di ferro per via endovenosa, in modo da riflettere lo stato dei livelli di ferro del paziente dopo la somministrazione di ferro per via endovenosa, tenendo in considerazione il prodotto utilizzato, la quantità di ferro somministrata e la frequenza di somministrazione.

I pazienti trattati con Xoanacyl non devono ricevere un trattamento concomitante con altri preparati a base di ferro per via orale.

Monitoraggio dei livelli di fosforo sierico

Tutti i pazienti trattati con questo medicinale necessitano di un monitoraggio almeno trimestrale del fosforo sierico. In caso di sviluppo di ipofosfatemia, la terapia con Xoanacyl deve essere temporaneamente interrotta (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con Xoanacyl non devono ricevere un trattamento concomitante con altri leganti del fosfato.

Malattia infiammatoria intestinale e sanguinamento gastrointestinale

Xoanacyl è controindicato nei pazienti con patologie gastrointestinali severe, in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con malattia infiammatoria intestinale sintomatica in fase attiva e sanguinamento gastrointestinale sintomatico recente, sono stati esclusi dagli studi clinici. In questi pazienti Xoanacyl deve essere usato solo a seguito di un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, monitorando i sintomi gastrointestinali dopo l'inizio del trattamento e interrompendolo in caso di peggioramento.

Alterazioni gastrointestinali

Sono state segnalate reazioni avverse gastrointestinali, inclusi casi severi di diarrea, dolore addominale e nausea, pertanto, è necessario monitorarne l'eventuale comparsa (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con patologie gastrointestinali severe, in fase attiva, il trattamento con Xoanacyl deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,99 mg di giallo tramonto FCF (E110) e 0,70 mg di rosso allura AC (E129), che possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Usi concomitanti sconsigliati

Poiché è noto che il citrato aumenta l'assorbimento dell'alluminio, durante il trattamento con Xoanacyl, deve essere evitato l'uso di composti a base di alluminio (ad es., antiacidi contenenti idrossido di alluminio).

Medicinali con raccomandazioni specifiche, in caso di uso concomitante con Xoanacyl

Medicinali che, nel tratto gastrointestinale (GI), possono avere un effetto sull'assorbimento del ferro

I seguenti medicinali possono potenzialmente interagire con Xoanacyl e non devono essere assunti contemporaneamente, ma almeno 2 ore prima o dopo Xoanacyl:

- integratori di calcio;
- antiacidi a base di calcio e magnesio (contenenti, ad es., ossidi, idrossidi o sali di magnesio e calcio).

Medicinali che possono interagire con Xoanacyl

I seguenti medicinali possono interagire con Xoanacyl e non devono essere assunti contemporaneamente, ma almeno 2 ore prima o dopo Xoanacyl:

- levotiroxina (tiroxina). Poiché i preparati a base di ferro sono noti per diminuire l'assorbimento di levotiroxina, la quantità di levotiroxina disponibile potrebbe ridursi. La funzione tiroidea deve essere monitorata, in particolare dopo l'inizio del trattamento con Xoanacyl e in seguito ad adeguamenti della dose. Durante il trattamento con Xoanacyl, può essere necessario adeguare la dose di levotiroxina;
- alcuni trattamenti per la malattia di Parkinson (levodopa, benserazide, entacapone);
- captopril (inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina con gruppo sulfidrilico);
- agenti chelanti del ferro (ad es., penicillamina);
- bifosfonati (ad es., sodio alendronato);
- metildopa (agonista del recettore alfa-2-adrenergico);
- alcuni antibiotici: tetraciline (ad es., doxiciclina), cefdinir, fluorochinoloni (ad es., ciprofloxacina, levofloxacina). Negli studi di interazione farmaco-farmaco condotti in soggetti sani di sesso maschile e femminile, Xoanacyl ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina somministrata in concomitanza (misurata sulla base dell'area sotto la curva - AUC) di circa il 45 %. Tuttavia, quando Xoanacyl e ciprofloxacina sono stati assunti a distanza di 2 ore l'uno dall'altra, non è stata evidenziata alcuna interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In donne in gravidanza, i dati relativi all'uso del complesso di coordinazione del ferro citrato, sono limitati o non sono disponibili. Gli studi sugli animali, per quanto riguarda la tossicità riproduttiva, non forniscono informazioni sufficienti. Xoanacyl è sconsigliato nelle donne in stato di gravidanza e in quelle in età fertile che non adottano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se il complesso di coordinazione del ferrico citrato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/lattanti. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o sospendere/non intraprendere la terapia con Xoanacyl, valutando sia i vantaggi dell'allattamento per il bambino, sia i benefici della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla potenziale influenza di Xoanacyl sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Xoanacyl non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Nei pazienti con CKD trattati con Xoanacyl, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state diarrea e alterazione del colore delle feci, che hanno riguardato, rispettivamente, il 20,2 % e il 19,5 % dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

In pazienti con CKD (N = 858), sulla base di studi clinici, le reazioni avverse segnalate sono riportate nella tabella 1. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e la frequenza, partendo dalla reazione avversa più frequente. La frequenza delle reazioni avverse è definita sulla base della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto rara ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate durante gli studi clinici nell'ambito dei quali Xoanacyl è stato somministrato a pazienti con CKD.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipofosfatemia	Sovraccarico di ferro
Patologie gastrointestinali	Diarrea, alterazione	Dolore/fastidio/distensione addominale, nausea, stipsi, dispepsia, flatulenza	Ematochezia, emorroidi	

	del colore delle feci			
--	-----------------------	--	--	--

Descrizione di reazioni avverse particolari

Alterazioni del tratto gastrointestinale

Gli eventi avversi più comuni hanno riguardato le patologie gastrointestinali della Classificazione per Sistemi e Organi (42,1 %), inclusi casi severi (2,7 %) e casi che hanno portato all'interruzione del trattamento (5,9 %). Le reazioni avverse gastrointestinali severe hanno incluso diarrea (1,3 %), dolore addominale (0,6 %) e nausea (0,1 %). Le reazioni avverse gastrointestinali che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state segnalate più frequentemente in caso di diarrea (3,4 %).

Sovraccarico di ferro

Con l'uso di Xoanacyl, sono stati osservati aumenti della ferritina e della TSAT al di sopra delle soglie di sicurezza (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio da ferro è pericoloso e richiede un intervento immediato. I sintomi da sovradosaggio acuto di ferro includono vomito, diarrea, dolore addominale, irritabilità e sonnolenza. Se si sa o si sospetta che qualcuno abbia accidentalmente o intenzionalmente ingerito una dose eccessiva di Xoanacyl, è necessario richiedere un intervento medico immediato. Devono essere adottate misure di supporto e sintomatiche in linea con i migliori standard di assistenza medica, valutando anche l'uso di un chelante del ferro, come la desferrioxamina.

Il sovradosaggio da Xoanacyl può inoltre causare ipofosfatemia, con possibile insorgenza di nausea e cefalea, da trattare secondo la pratica clinica standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotti terapeutici; medicinali per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia, codice ATC: V03AE08

Meccanismo d'azione

Il principio attivo di questo medicinale è il complesso di coordinazione del ferrico citrato, progettato specificamente per avere una grande area superficiale e un rapporto molare definito tra ferro ferrico e citrato. A pH fisiologico, la grande area superficiale del complesso di coordinazione del ferrico citrato influisce sulla solubilità del ferro ferrico, consentendo a parte del ferro ferrico di essere adsorbito e di apportare il ferro alle vie metaboliche.

Il complesso di coordinazione del ferrico citrato ha un duplice meccanismo d'azione: da una parte, funge da fonte di ferro ferrico, dall'altra, riduce l'assorbimento del fosforo. Questo

duplice meccanismo di azione ha un effetto diretto sulla riduzione del fattore di crescita dei fibroblasti 23, intatto e funzionalmente attivo (iFGF-23).

A seguito di somministrazione orale, nel tratto gastrointestinale, il ferro ferrico solubile viene ridotto, dalla forma ferrica nella forma ferrosa, dalla reductasi ferrica. Una volta trasportato attraverso gli enterociti nel sangue, il ferro ferrico ossidato circola legato alla proteina plasmatica transferrina e può essere incorporato nell'emoglobina.

Nel tratto gastrointestinale, la parte non assorbita del complesso reagisce con il fosfato derivante dagli alimenti e fa precipitare il fosfato sotto forma di complesso fosfato-ferrico citrato. Questo composto è insolubile e viene escreto con le feci, riducendo, a livello intestinale, la quantità di fosfato assorbito. Nel tratto gastrointestinale, legandosi al fosfato e riducendone l'assorbimento, il complesso di coordinazione del ferrico citrato abbassa i livelli di fosforo sierico. Dopo essere stato assorbito, il citrato viene convertito in bicarbonato dai tessuti.

Efficacia clinica

Nei pazienti adulti con CKD, sono stati condotti tre studi clinici randomizzati per supportare l'efficacia del complesso di coordinazione del ferrico citrato nel trattamento della carenza di ferro concomitante al livello elevato di fosforo sierico. Due studi hanno coinvolto pazienti con CKD non dialisi-dipendenti, mentre uno ha riguardato pazienti con CKD dialisi-dipendenti.

Studio 1 (KRX-0502-204)

In totale 149 soggetti con CKD non dialisi-dipendenti, con anemia da carenza di ferro (emoglobina $> 9,0$ e $< 12,0$ g/dL [$> 5,6$ e $< 7,5$ mmol/L]), ferritina sierica ≤ 300 ng/mL, saturazione della transferrina [TSAT] ≤ 30 %, ferritina sierica ≤ 300 ng/mL e fosforo sierico elevato (≥ 4 e < 6 mg/dL [$\geq 1,3$ e $< 1,9$ mmol/L]), sono stati randomizzati per ricevere il complesso di coordinazione del ferrico citrato (N = 75) o un placebo (N = 74). La dose iniziale era di 3 compresse rivestite con film al giorno, titolata sulla base dei livelli di fosforo sierico; la dose massima era di 12 compresse rivestite con film al giorno.

L'obiettivo co-primario di efficacia (*co-primary efficacy endpoint*) consisteva nella variazione della TSAT, dal basale alla 12^a settimana e nella variazione del fosforo sierico dal basale alla 12^a settimana. Gli obiettivi secondari di efficacia (*secondary efficacy endpoints*) principali comprendevano la variazione, dal basale alla 12^a settimana, della ferritina sierica, dell'emoglobina e del fattore di crescita dei fibroblasti 23 intatto (iFGF-23).

Al momento dell'arruolamento nello studio, il 20,3 %, il 52,7 % e il 25,7 % dei soggetti presentavano, rispettivamente, CKD in stadio 3, 4 e 5. I soggetti avevano un'età media di 65,1 anni (tra 21 e 88 anni; 56,1 % ≥ 65 anni) ed erano per la maggior parte caucasici (77,7 %) e di sesso femminile (64,9 %). La dose media giornaliera del complesso di coordinazione del ferrico citrato era di 5,1 compresse rivestite con film al giorno.

Gli obiettivi primari e secondari (*primary and secondary endpoints*) relativi all'omeostasi del ferro e del fosforo sono sintetizzati nella tabella 2.

Tabella 2: Studio 1 - Sintesi dei risultati relativi ai principali obiettivi primari e secondari (*primary and secondary endpoints*)

Parametro		Placebo (N = 69)	Complesso di coordinazione del ferrico citrato (N = 72)
TSAT sierica, %	Basale		

	Media (DS) 12^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES) Differenza rispetto al placebo (ES) IC al 95 % per la differenza valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	21,0 (8,26) -1,1 (1,20) - -	21,6 (7,44) 10,2 (1,18) 11,3 (1,70) 8,0, 14,7 < 0,001 ^a
Fosforo sierico, mg/dL [a]	Basale Media (DS) 12^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES) Differenza rispetto al placebo (ES) IC al 95 % per la differenza valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	4,7 (0,60) -0,2 (0,07) - -	4,5 (0,61) -0,7 (0,07) -0,5 (0,10) -0,7, -0,3 < 0,001 ^a
Ferritina sierica, ng/mL	Basale Media (DS) 12^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES) Differenza rispetto al placebo (ES) IC al 95 % per la differenza valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	110,0 (80,88) -4,2 (7,67) - -	115,8 (83,11) 73,3 (7,51) 77,5 (10,83) 56,2, 98,7 < 0,001 ^a
Emoglobina, g/dL [b]	Basale Media (DS) 12^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES) Differenza rispetto al placebo (ES) IC al 95 % della differenza rispetto al placebo valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	10,6 (1,07) -0,2 (0,10) - -	10,5 (0,81) 0,4 (0,10) 0,6 (0,14) 0,4, 0,9 < 0,001 ^a
iFGF-23, pg/mL	Basale Media (DS) 12^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES) Differenza rispetto al placebo (ES) IC al 95 % per la differenza valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	263,2 (226,30) 17,4 (37,10) - -	319,0 (577,48) -108 (36,21) -125 (52,42) -220, -21,7 0,017 [c]

Per valutare gli obiettivi primari e secondari di efficacia (*primary and secondary endpoints*) è stata utilizzata una strategia di analisi (test) sequenziale gerarchico.

CI = intervallo di confidenza; iFGF-23 = fattore di crescita dei fibroblasti 23 intatto; DS = deviazione standard; ES = errore standard; TSAT = saturazione della transferrina.

[a] i valori possono essere stimati in mmol/L utilizzando un fattore di conversione di 0,3229; [b] i valori possono essere stimati in mmol/L utilizzando un fattore di conversione 0,6206; [c] modello ANCOVA con il trattamento come effetto fisso e il valore basale come covariata.

Studio 2 (KRX-0502-306)

Sono stati arruolati soggetti con CKD non dialisi-dipendenti e anemia da carenza di ferro (emoglobina $\geq 9,0$ e $\leq 11,5$ g/dL [$\geq 5,6$ e $\leq 7,1$ mmol/L], ferritina sierica ≤ 200 ng/mL e TSAT ≤ 25 %) con fosforo sierico $\geq 3,5$ mg/dL [$\geq 1,1$ mmol/L]. In totale 234 soggetti sono stati randomizzati per ricevere il complesso di coordinazione del ferrico citrato (N = 117) o il placebo (N = 117), per 16 settimane, con una dose iniziale di 3 compresse rivestite con film al giorno, titolata successivamente sulla base dei livelli di emoglobina, con una dose massima di 12 compresse rivestite con film al giorno. Alla 16^a settimana, i soggetti potevano entrare in una fase di estensione di 8 settimane, durante la quale tutti avrebbero ricevuto il complesso di coordinazione del ferrico citrato alla dose di 3 compresse rivestite con film al giorno, che poteva essere titolata sulla base della risposta clinica.

L'obiettivo primario di efficacia (*primary efficacy endpoint*) era la percentuale di soggetti che rispondevano per l'emoglobina, definiti come soggetti con un aumento $\geq 1,0$ g/dL [0,62 mmol/L] in qualsiasi momento durante la fase di controllo con placebo di 16 settimane. Gli obiettivi secondari di efficacia (*secondary efficacy endpoints*) includevano sia i parametri relativi al ferro che quelli relativi al fosforo: rispetto al basale, alla 16^a settimana, la variazione di emoglobina, TSAT e ferritina sierica, la percentuale di soggetti con una duratura risposta dell'emoglobina (variazione media $\geq 0,75$ g/dL [0,47 mmol/L], in un qualsiasi periodo di 4 settimane durante la fase di controllo con placebo di 16 settimane, forniva, anche in tale periodo, una variazione $\geq 1,0$ g/dL [0,62 mmol/L] in tale periodo) e la variazione alla 16^a settimana del fosforo sierico, rispetto al basale.

Al momento dell'arruolamento nello studio, il 48,1 %, il 42,1 % e il 9,9 % dei soggetti presentavano, rispettivamente, CKD in stadio 3, 4 e 5. I soggetti avevano un'età media di 65,4 anni (tra 26 e 93 anni; 58,8 % ≥ 65 anni) ed erano per la maggior parte caucasici (68,7 %) e di sesso femminile (63,1 %). La dose media giornaliera del complesso di coordinazione del ferrico citrato era di 5,0 compresse rivestite con film al giorno.

Gli obiettivi primari e secondari (*primary and secondary endpoints*) sono sintetizzati nella seguente tabella.

Tabella 3: Studio 2: sintesi dei risultati relativi agli obiettivi primari e secondari (*primary and secondary endpoints*)

Parametro		Placebo (N = 115)	Complesso di coordinazione del citrato ferrico citrato (N = 117)
Soggetti con risposta per l'emoglobina, %	Durante il periodo di randomizzazione		
	% di soggetti	19,1	52,1
	Differenza rispetto al placebo (IC al 95 %)	-	33,0 (21,4, 44,6)
	valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	-	< 0,001 [c]
Soggetti con risposta duratura per l'emoglobina, %	Durante il periodo di randomizzazione		
	% di soggetti	14,8	48,7
	Differenza rispetto al placebo (IC al 95 %)	-	33,9 (22,8, 45,1)
	valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	-	< 0,001 [c]
Emoglobina, g/dL [a]	Basale		
	Media (DS)	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	16^a settimana, variazione rispetto al basale		
	Media dei minimi quadrati (ES)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Differenza rispetto al placebo	-	0,84 (0,13)

	(ES) IC al 95 % per la differenza valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	-	0,58, 1,10 < 0,001 [d]
TSAT, %	Basale Media (DS) 16^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES) Differenza rispetto al placebo (ES) IC al 95 % per la differenza valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	19,6 (6,63) -0,6 (1,37) - -	20,2 (6,43) 17,8 (1,37) 18,4 (1,94) 14,6, 22,2 < 0,001 [d]
Ferritina sierica, ng/mL	Basale Media (DS) 16^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES) Differenza rispetto al placebo (ES) IC al 95 % per la differenza valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	81,7 (58,26) -7,7 (9,23) - -	85,9 (55,74) 162,6 (9,00) 170,3 (12,89) 144,9, 195,7 < 0,001 [d]
Fosforo sierico, mg/dL [b]	Basale Media (DS) 16^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES) Differenza rispetto al placebo (ES) IC al 95 % per la differenza valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	4,12 (0,68) -0,22 (0,07) - -	4,23 (0,91) -0,43 (0,06) -0,21 (0,09) -0,39, -0,03 0,020 [d]

Per valutare gli obiettivi primari e secondari (*primary and secondary endpoints*) di efficacia è stata utilizzata una strategia di analisi (test) sequenziale gerarchico.

IC = intervallo di confidenza; DS = deviazione standard; ES = errore standard; TSAT = saturazione della transferrina.

[a] i valori possono essere stimati in mmol/L utilizzando un fattore di conversione di 0,6206; [b] i valori possono essere stimati in mmol/L utilizzando un fattore di conversione 0,3229; [c] test del chi-quadrato bilaterale; [d] metodo dei modelli misti con misure ripetute con i termini trattamento, valore al basale, settimana dopo il basale e interazioni tra trattamento e settimana dopo il basale.

Studio 3 (KRX-0502-304)

Questo studio era uno studio in aperto, con controllo attivo, della durata di 52 settimane, seguite da una fase di 4 settimane con controllo placebo. Sono stati arruolati soggetti con CKD dialisi-dipendenti (emodialisi 3 volte alla settimana o dialisi peritoneale), con livelli elevati di fosforo (fosforo sierico $\geq 6,0$ mg/dL [$\geq 1,9$ mmol/L]), dopo il periodo di eliminazione dell'effetto del farmaco (*washout*) del legante del fosfato in uso), ferritina < 1 000 ng/mL e TSAT < 50 %. I soggetti sono stati randomizzati (N = 441) per ricevere il complesso di coordinazione del ferrico citrato (N = 292) o un controllo attivo (N = 149), in un rapporto di 2: 1. Il gruppo di controllo attivo ha ricevuto calcio acetato, sevelamer carbonato o una combinazione di questi, somministrati sulla base dell'ultima dose ricevuta prima dell'inizio del periodo di eliminazione dell'effetto del farmaco (*washout*) o, qualora non fosse più assunto lo stesso legante del fosfato, secondo le informazioni di prescrizione a discrezione dello sperimentatore. Sulla base delle esigenze cliniche, i soggetti potevano continuare a ricevere ferro per via endovenosa e agenti stimolatori dell'eritropoietina. Al basale, il 61 % (265/438) e l'82 %

(359/438) dei soggetti inclusi nello studio ricevevano, rispettivamente, ferro per via endovenosa e agenti stimolatori dell'eritropoietina. Il gruppo del complesso di coordinazione del ferrico citrato ha ricevuto 6 compresse rivestite con film al giorno, con dose titolata sulla base dei livelli di fosforo sierico, fino a una dose massima di 12 compresse rivestite con film al giorno. Al termine della fase di controllo attivo di 52 settimane, i soggetti che avevano ricevuto il complesso di coordinazione del ferrico citrato sono stati randomizzati per continuare a ricevere, per ulteriori 4 settimane, il complesso di coordinazione del ferrico citrato o per ricevere il placebo.

L'età media dei soggetti con CKD dialisi-dipendenti inclusi nello studio era di 54,4 anni (tra 19 e 90 anni; 20,5 % $\geq$ 65 anni). I soggetti erano per la maggior parte afroamericani/neri (53,0 %) e di sesso maschile (61,2 %). Durante il periodo di 52 settimane con controllo attivo, la dose media giornaliera del complesso di coordinazione del ferrico citrato è stata di 8,8 compresse rivestite con film al giorno.

L'obiettivo primario di efficacia (*primary efficacy endpoint*) ha valutato la variazione dal basale alla 12^a settimana del fosforo sierico nel gruppo del complesso di coordinazione del ferrico citrato, rispetto ai soggetti che hanno ricevuto sevelamer carbonato come unico agente nel braccio di controllo attivo (N = 78). Nel gruppo del complesso di coordinazione del ferrico citrato, la media dei minimi quadrati (IC al 95 %) era di -2,03 mg/dL (-2,21; -1,86) rispetto al gruppo del sevelamer carbonato dove era di -2,17 mg/dL (-2,51; -1,84), con una media dei minimi quadrati per la differenza di trattamento di 0,14 mg/dL (IC al 95 % per la differenza: -0,24, 0,52). Ciò equivale, approssimativamente, a riduzioni medie, rispettivamente, di -0,66 e -0,70 mmol/L nel gruppo del complesso di coordinazione del ferrico citrato e nel gruppo del sevelamer (differenza di 0,04 mmol/L).

Gli obiettivi secondari di efficacia (*secondary efficacy endpoints*) hanno valutato l'effetto terapeutico del complesso di coordinazione del ferrico citrato rispetto al braccio del controllo attivo (tutti i trattamenti), considerando la variazione, rispetto al basale, alla 52^a settimana della ferritina sierica, della TSAT e dell'uso cumulativo alla 52^a settimana di ferro per via endovenosa e di agenti stimolatori dell'eritropoietina (dose mediana giornaliera).

Nella fase di 4 settimane di controllo con placebo, nel gruppo che è passato al placebo, si sono registrati un aumento del fosforo sierico (media dei minimi quadrati [IC al 95 %], dal basale della 52^a settimana alla 56^a settimana, di 1,86 mg/dL [1,57, 2,15]) e una diminuzione protratta nel gruppo che ha continuato a ricevere il complesso di coordinazione del ferrico citrato (-0,32 mg/dL [-0,61, -0,03]). La differenza media dei minimi quadrati del trattamento è stata di -2,18 (IC al 95 % per la differenza: -2,59, -1,77), risultando significativa ($p < 0,0001$).

I risultati relativi agli obiettivi secondari (*secondary endpoints*), sono sintetizzati nella tabella seguente.

Tabella 4: Studio 3: sintesi dei risultati relativi agli obiettivi secondari (*secondary endpoints*)

Parametro		Controllo attivo (N = 146) [a]	Complesso di coordinazione del ferrico citrato (N = 281)
Ferritina sierica, ng/mL	Basale Media (DS)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	52^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	Differenza dei minimi quadrati, rispetto al placebo (ES)	-	273,92 (42,57)
	IC al 95 % per la differenza	-	190,22, 357,61
	valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	-	< 0,0001 [b]
TSAT sierica, %	Basale Media (DS)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	52^a settimana, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	Differenza dei minimi quadrati, rispetto al placebo (ES)	-	9,33 (1,58)
	IC al 95 % per la differenza	-	6,22, 12,44
	valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	-	< 0,0001 [b]
Somministrazione di ferro per via endovenosa, mg/giorno	Mediana dell'assunzione giornaliera, durante 52 settimane	3,83	1,87
	valore <i>p</i> (<i>p*-value</i>)	-	< 0,0001 [c]
Somministrazione di agenti stimolatori dell'eritropoietina per via endovenosa, unità/giorno	Mediana dell'assunzione mediana giornaliera, durante 52 settimane	993,46	755,80
	valore <i>p</i> (<i>p-value</i>)	-	0,0473 [c]

Per valutare gli obiettivi primari e secondari di efficacia (*primary and secondary efficacy endpoints*) è stata utilizzata una strategia di analisi (*test*) sequenziale gerarchico.

IC = intervallo di confidenza; DS = deviazione standard; ES = errore standard; TSAT = saturazione della transferrina; ESA = agente stimolatore dell'eritropoietina

[a] comprende calcio acetato, sevelamer carbonato o una combinazione di questi; [b] modello ANCOVA con il trattamento come effetto fisso e il valore basale dello studio come covariata; [c] test della somma dei ranghi di Wilcoxon, bilaterale.

In un'analisi post-hoc, è stata osservata una diminuzione dell'emoglobina sierica nel corso delle 52 settimane in entrambi i gruppi di trattamento (vedere tabella sottostante), risultata minore nel gruppo trattato con il complesso di coordinazione del citrato ferrico.

Tabella 5: Sintesi dei risultati relativi all'emoglobina nello studio 3

Parametro		Controllo attivo (N = 146) [a]	Complesso di coordinazione del ferrico citrato (N = 281)
Emoglobina sierica, g/dL [b]	Basale Media (DS)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	Settimana 52, variazione rispetto al basale Media dei minimi quadrati (ES)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	Differenza dei minimi quadrati rispetto al placebo (ES)	-	0,30 (0,14).
	IC al 95 % per la differenza	-	0,02, 0,57
	valore p	-	0,034 [c]

IC = intervallo di confidenza; DS = deviazione standard; ES = errore standard

[a] comprende calcio acetato, sevelamer carbonato o una combinazione di questi; [b] i valori possono essere stimati in mmol/L utilizzando un fattore di conversione di 0,6206; [c] modello ANCOVA con il trattamento come effetto fisso e il valore basale dello studio come covariata.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il complesso di coordinazione del ferrico citrato in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'anemia da carenza di ferro nella CKD con livelli elevati di fosforo sierico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica.

A seguito di somministrazione orale, nel tratto gastrointestinale, il ferro ferrico solubile viene ridotto dalla forma ferrica nella forma ferrosa, dalla reduttasi ferrica. Una volta trasportato nel sangue, attraverso gli enterociti, il ferro ferrico ossidato circola legato alla proteina plasmatica transferrina. Viene distribuito principalmente nel fegato, nella milza e nel midollo osseo e viene utilizzato attraverso incorporazione nei globuli rossi.

Nel tratto gastrointestinale, il ferro non assorbito dal complesso di coordinazione del ferrico citrato, interagisce con il fosfato, formando un complesso insolubile di fosfato di ferrico citrato, che viene escreto con le feci.

A seguito dell'assorbimento, il citrato viene convertito, dai tessuti, in bicarbonato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità orale a dosi ripetute, condotti su ratti e cani, il tratto gastrointestinale è risultato essere l'organo bersaglio per la tossicità primaria del complesso di coordinazione del ferrico citrato. In uno studio di 42 settimane, nei cani, la specie risultata più sensibile, trattati con ferrico citrato, è stata osservata pigmentazione marrone, indicativa di sovraccarico di ferro e conseguente danno epatico. Il margine di sicurezza relativo al livello di esposizione senza effetti avversi osservati (NOAEL), per la dose terapeutica umana massima proposta di 200 mg/kg (12 g/giorno), corrisponde a 1,1, sulla base della superficie corporea.

Il complesso di coordinazione del ferrico citrato non ha mostrato proprietà mutagene nel test di mutazione batterica inversa (test di Ames), né proprietà clastogeniche nel test di aberrazione cromosomica su fibroblasti di criceto cinese.

I dati derivanti da studi di carcinogenicità hanno mostrato che, nei topi e nei ratti, i composti del ferro e l'acido citrico, a seguito di somministrazione intramuscolare o sottocutanea, non sono carcinogenici.

Il potenziale del complesso di coordinazione del ferrico citrato di compromettere la funzione riproduttiva o di indurre malformazioni fetali non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Amido pregelatinizzato
Calcio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Triacetina
Giallo tramonto FCF (E110)
Rosso allura AC (E129)
Carminio d'indaco (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 2 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) sigillati con tappi a vite in polipropilene a prova di bambino, un foglio di alluminio termosigillato con un rivestimento in polietilene e due bustine di gel di silice.

Ogni flacone contiene 200 compresse rivestite con film ed è confezionato in una scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Patheon Francia
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xoanacyl 1 g compresse rivestite con film
Ferrico citrato (come complesso di coordinazione)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 g di ferrico citrato (come complesso di coordinazione, contenente 210 mg di ferro ferrico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto FCF (E110) e rosso allura AC (E129). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

200 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Le compresse devono essere deglutite intere. Non masticare né frantumare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xoanacyl

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xoanacyl 1 g compresse rivestite con film
Ferrico citrato (come complesso di coordinazione)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 g di citrato ferrico (come complesso di coordinazione, contenente 210 mg di ferro ferrico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto FCF (E110) e rosso allura AC (E129). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

200 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Le compresse devono essere deglutite intere. Non masticare né frantumare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Periodo di validità dopo la prima apertura del flacone: 2 mesi
Data di apertura: __/__/__

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xoanacyl 1 g compresse rivestite con film ferrico citrato (come complesso di coordinazione)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xoanacyl e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xoanacyl
3. Come prendere Xoanacyl
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xoanacyl
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xoanacyl e a cosa serve

Xoanacyl è un medicinale che contiene ferro e che agisce legandosi al fosforo. È usato negli adulti con funzionalità renale compromessa che presentano livelli elevati di fosforo nel sangue e una carenza di ferro.

I pazienti con compromissione cronica della funzione renale non sono in grado di eliminare adeguatamente il fosforo dall'organismo. Ciò può portare a livelli elevati di fosforo nel sangue, che possono causare l'accumulo di calcio nei tessuti (calcificazione), con conseguenti problemi quali occhi rossi, cute pruriginosa e dolore osseo.

Il fosforo è presente in molti alimenti. Nel tratto digestivo (stomaco e intestino), Xoanacyl si lega al fosforo assunto attraverso l'alimentazione ed evitare così che venga assorbito nel sangue. Il fosforo legato a Xoanacyl viene quindi escreto dall'organismo con le feci.

I pazienti con compromissione cronica della funzione renale possono presentare livelli di ferro diminuiti. Bassi livelli di ferro possono causare anemia (bassi livelli di globuli rossi). Xoanacyl fornisce ferro all'organismo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xoanacyl

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione del medico.

Non prenda Xoanacyl

- se è allergico al ferrico citrato (come complesso di coordinazione) o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha una malattia grave dello stomaco o dell'intestino;
- se soffre di emocromatosi, una condizione che causa l'assorbimento di una quantità eccessiva di ferro da parte dell'organismo dagli alimenti consumati, o qualsiasi altro disturbo associato all'assorbimento di elevati livelli di ferro.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xoanacyl se ha:

- infiammazione intestinale o sanguinamento dello stomaco (vedere paragrafo 2 “Non prenda Xoanacyl”);
- grave malattia dello stomaco e dell'intestino, in corso (vedere paragrafo 2 “Non prenda Xoanacyl”).

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Nei bambini e negli adolescenti, la sicurezza e l'efficacia di Xoanacyl non sono state studiate.

Altri medicinali e Xoanacyl

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

I seguenti medicinali non devono essere assunti durante il trattamento con Xoanacyl

- medicinali contenenti alluminio e utilizzati per ridurre l'acidità nello stomaco: antiacidi come l'idrossido di alluminio;
- altri medicinali contenenti ferro e assunti per via orale.

-

Il medico può consigliarle di assumere questi medicinali almeno 2 ore prima o dopo Xoanacyl

- un medicinale per il trattamento dell'ipotiroidismo (mancanza di ormone tiroideo): levotiroxina. Può essere necessario adeguare la dose di levotiroxina durante il trattamento con Xoanacyl;
- medicinali antibiotici per il trattamento di infezioni batteriche: ciprofloxacina, levofloxacina, doxiciclina, cefdinir;
- medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson: levodopa, benserazide, entacapone;
- medicinali per il trattamento dell'ipertensione: captopril, metildopa;
- un medicinale usato per il trattamento di artrite reumatoide, malattia di Wilson, cistinuria, avvelenamento da piombo: penicillamina;
- medicinali utilizzati per il trattamento della perdita ossea e contribuire alla ricostruzione ossea: sodio alendronato, calcio;
- medicinali contenenti calcio e magnesio e utilizzati per ridurre l'acidità nello stomaco: antiacidi quali ossidi, idrossidi o sali di magnesio e calcio.

Gravidanza, allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non è noto se Xoanacyl abbia effetti sul feto. L'uso di Xoanacyl non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non adottano misure contraccettive. Se è in età fertile, deve usare misure contraccettive durante il trattamento. Se durante il trattamento entra in stato di gravidanza, deve consultare il medico.

Allattamento

Non è stato stabilito se Xoanacyl sia escreto nel latte materno. Informi il medico se desidera allattare con latte materno durante l'uso di questo medicinale. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o non iniziare la terapia con Xoanacyl.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Xoanacyl non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Xoanacyl contiene giallo tramonto FCF (E110) e rosso allura AC (E129)

Questi eccipienti possono causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Xoanacyl

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Se le è stata consigliato di seguire una dieta specifica per evitare che il fosforo nel sangue raggiunga livelli elevati, deve continuare a seguirla anche durante l'assunzione di Xoanacyl.

La dose massima è di 12 compresse rivestite con film al giorno.

La dose iniziale raccomandata è:

- se non è in dialisi:

1 compressa rivestita con film, tre volte al giorno, durante o immediatamente dopo i pasti principali della giornata;

- se è in dialisi e non assume già un medicinale che abbassa i livelli di fosforo:

1 o 2 compresse rivestite con film, tre volte al giorno, durante o immediatamente dopo i pasti principali della giornata;

- se è in dialisi e assume già un medicinale che riduce i livelli di fosforo:

2 compresse rivestite con film, tre volte al giorno, durante o immediatamente dopo i pasti principali della giornata.

A seconda dei livelli di ferro e fosforo nel sangue, il medico può ridurre o aumentare la dose iniziale. Il medico controllerà regolarmente gli esami del sangue per verificare i livelli di ferro e fosforo. Questi esami potrebbero già essere inclusi nei normali controlli previsti per la sua malattia renale.

Se ha una malattia epatica grave, la dose iniziale raccomandata è di 1 compressa rivestita con film, tre volte al giorno.

Modo d'uso

Ingerisca le compresse rivestite con film intere con un bicchiere d'acqua. Eviti di masticare o frantumare le compresse rivestite con film, perché il ferro può causare l'alterazione del colore della bocca e dei denti.

Il medico le indicherà quante compresse rivestite con film deve assumere a ogni pasto.

Se prende più Xoanacyl di quanto deve

Se ha preso accidentalmente un numero eccessivo di compresse rivestite con film di Xoanacyl, contatti immediatamente un medico o un centro antiveneni.

Potrebbe manifestare nausea, diarrea, dolore addominale, mal di testa, sentirsi irritato o avere sonnolenza. Un medico potrebbe doverle somministrare un trattamento per eliminare l'eccesso di ferro dall'organismo.

Potrebbe avere livelli troppo bassi di fosforo nel sangue. Un medico potrebbe interrompere temporaneamente il suo trattamento.

Se dimentica di prendere Xoanacyl

Prenda la dose successiva all'ora abituale durante un pasto. Non prenda una dose doppia per compensare la dose che ha dimenticato di assumere.

Se interrompe il trattamento con Xoanacyl

È importante che continui a prendere Xoanacyl per tutta la durata prescritta dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- diarrea
- colore alterato delle feci

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 10):

- mal di pancia (addominale), fastidio e/o gonfiore
- nausea
- stipsi
- indigestione (dispepsia)
- flatulenza

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 100):

- fosforo basso, sulla base dei risultati degli esami del sangue
- sangue nelle feci
- emorroidi

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- livelli elevati di ferro, sulla base dei risultati degli esami del sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xoanacyl

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo “Scad.”

La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Tenga il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall’umidità.

Dopo la prima apertura del flacone, utilizzi il medicinale entro 2 mesi.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xoanacyl

- Il principio attivo è il ferrico citrato (come complesso di coordinazione). Ogni compressa rivestita con film contiene 1 g di ferrico citrato (come complesso di coordinazione, contenente 210 mg di ferro ferrico).
- Gli altri componenti sono amido pregelatinizzato e calcio stearato nel nucleo della compressa e ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina, giallo tramonto FCF (E110), rosso allura AC (E129) e carminio d’indaco (E132) nel rivestimento con film (vedere paragrafo 2 “Xoanacyl contiene giallo tramonto FCF e rosso allura AC”).

Descrizione dell'aspetto di Xoanacyl e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono color pesca e di forma ovale (19 mm di lunghezza, 7,2 mm di spessore e 10 mm di larghezza), con l'incisione "KX52" su un lato.

Le compresse rivestite con film sono confezionate in flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE), sigillati con tappi in polipropilene a prova di bambino, un foglio di alluminio sigillato con un rivestimento in polietilene e due bustine di gel di silice incluse per proteggere il prodotto dall'umidità. Ogni confezione contiene un flacone da 200 compresse rivestite con film.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francia

Produttore

Patheon Francia
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>