

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xoanacyl 1 g plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 g geležies (III) citrato (koordinacinio komplekso, kuriame yra 210 mg trivalentės geležies, pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,99 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir 0,70 mg alura raudonojo AC (E129).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Persikų spalvos, ovali (19 mm ilgio, 7,2 mm storio ir 10 mm pločio) tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „KX52“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xoanacyl skirtas lėtine inkstų liga (LIL) sergančių suaugusių pacientų, kuriems tuo pat metu nustatytas padidėjęs fosforo kiekis serume ir geležies stoka, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam inkstų funkcijos sutrikimų gydymo patirties.

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė Xoanacyl dozė:

- nuo dializės nepriklausomiems LIL sergantiems pacientams: 3 g per parą;
- nuo dializės priklausomiems LIL sergantiems pacientams, kuriems dar neskiriamas fosfatų rišiklis: 3–6 g per parą, atsižvelgiant į geležies parametrus ir fosforo kiekį serume;
- nuo dializės priklausomiems LIL sergantiems pacientams, kuriems jau skiriamas fosfatų rišiklis ir pradėtas gydymas Xoanacyl: 6 g per parą;

Xoanacyl būtina vartoti su valgiu arba iš karto po valgio. Visą paros dozę reikia padalinti į lygias dalis pagal pagrindinių dienos valgių skaičių, jei įmanoma, suapvalinant iki artimiausios pilnos plėvele dengtos tabletės. Jei bendros paros dozės padalyti į lygias dalis negalima, daugiau plėvele dengtų tablečių reikia išgerti su gausiausiu dienos valgiu.

Xoanacyl veiksmingumas nebuvo tiriamas klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nuo dializės priklausomi pacientai, todėl prirėikus negalima kartu taikyti gydymo intraveniniais geležies preparatais ir (arba) eritropoezę skatinančiomis medžiagomis.

Pradėjus gydymą Xoanacyl, gydymą kitais geriamaisiais geležies preparatais ir fosfato rišikliais reikia nutraukti. Taip pat gali reikėti sumažinti intraveninių geležies preparatų dozę arba nutraukti jų vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Šį vaistinį preparatą vartojantys pacientai turi laikytis jiems paskirtos mažo fosfatų kiekio dietos.

Dozės titravimas

Geležies parametrus (pvz., hemoglobina, feritino kiekį serume, transferino saturaciją [TSAT]) ir fosforo koncentraciją serume reikia stebėti 2–4 savaites nuo gydymo Xoanacyl pradžios arba dozės pakeitimo, o vartojant nusistovėjusią dozę – tikrinti maždaug kas 2–3 mėnesius. 2–4 savaičių intervalais vaistinio preparato dozę galima padidinti po 1–2 plėvele dengtas tabletes per parą (iki ne daugiau kaip 12 plėvele dengtų tablečių per parą) arba sumažinti, atsižvelgiant į būtinus rekomenduojamus tikslinius geležies parametrus ir fosforo kiekį serume. Reikia atsižvelgti į dvejopą vaistinio preparato poveikį, kad būtų išvengta perdozavimo (žr. 4.4 skyrių).

Duomenų apie didesnių nei 9 tablečių per parą dozių poveikį LIL sergantiems pacientams, kuriems neatliekama dializė, yra mažai, todėl nuo dializės nepriklausomiems LIL sergantiems pacientams neturi būti skiriama daugiau nei 9 plėvele dengtų tablečių paros dozė, nebent pacientai stebimi intensyviau.

Gydymą reikia laikinai nutraukti, jei išsivysto hipofosfatemija, feritino kiekis serume viršija 700 ng/ml ir (arba) TSAT viršija 40 %. Išnykus šiems sutrikimams, gydymą galima tęsti skiriant mažesnes dozes (žr. 4.4 skyrių).

Praleidus dozę, pacientams reikia nurodyti nevartoti praleistos dozės kito valgymo metu.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kurių sutrikusi kepenų funkcija, gydymą reikia pradėti nuo mažesnės pradinės dozės, t. y. 3 plėvele dengtų tablečių per parą.

Vaikų populiacija

Xoanacyl saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Plėvele dengtą tabletę reikia nuryti visą. Plėvele dengtų tablečių negalima kramtyti ar trupinti, nes gali pakisti burnos ir dantų spalva.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- aktyvūs sunkūs virškinimo trakto sutrikimai;
- hemochromatozė ir kiti geležies kaupimosi sutrikimai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Geležies parametrų stebėjimas

Ne rečiau kaip kas ketvirtį reikia tikrinti visų šių vaistinių preparatų vartojančių pacientų geležies kaupimosi serume parametrus (feritino kiekį serume ir TSAT), kad būtų užtikrintas pakankamas poveikis ir išvengta geležies pertekliaus, galinčio turėti neigiamų pasekmių sveikatai, pvz., kaulų mineralinio tankio sumažėjimo.

Jeigu feritino kiekis serume viršija 700 ng/ml ir (arba) TSAT – 40 %, gydymą Xoanacyl reikia laikinai nutraukti. Tokiu atveju būtina peržiūrėti geležies papildų (įskaitant, jei taikytina, kartu vartojamus intraveninius geležies preparatus) vartojimą.

Gali reikėti tuo pat metu taikyti gydymą intraveniniais geležies preparatais ir eritropoezę skatinančiomis medžiagomis – ypač nuo dializės priklausomiems pacientams. Dozes reikiamam hemoglobino kiekiui užtikrinti reikia parinkti atsargiai, atsižvelgiant į rekomenduojamas tikslines tokių preparatų dozes. Laikui bėgant, intraveninių geležies preparatų ir eritropoezę skatinančių medžiagų poreikis gali keistis.

Į veną sušvirkštus geležies, feritino kiekis serume ir TSAT lygis padidėja, todėl kraujo mėginius geležies kaupimosi parametrams įvertinti reikia paimti tuo metu, kai galima tinkamai įvertinti geležies atsargas paciento organizme po intraveninės geležies preparato injekcijos, atsižvelgiant į vartotą preparatą, sušvirkštą geležies kiekį ir dozavimo dažnumą, bet praėjus ne mažiau kaip 7 dienoms nuo intraveninės geležies preparato injekcijos.

Xoanacyl gydomiems pacientams negalima tuo pat metu vartoti kitų geriamųjų geležies preparatų.

Fosforo kiekio serume stebėjimas

Ne rečiau kaip kas ketvirtį reikia tikrinti fosforo kiekį visų šių vaistinių preparatų vartojančių pacientų serume. Išsivysčius hipofosfatemijai, gydymą Xoanacyl reikia laikinai nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Xoanacyl gydomiems pacientams negalima tuo pat metu vartoti kitų fosfato rišiklių.

Uždegiminė žarnyno liga ir kraujavimas iš virškinimo trakto

Xoanacyl negalima vartoti pacientams, turintiems aktyvių sunkių virškinimo trakto sutrikimų (žr. 4.3 skyrių).

Pacientai, kuriems buvo diagnozuota aktyvi, simptominė uždegiminė žarnyno liga ir neseniai pasireiškė kraujavimas iš virškinimo trakto, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Xoanacyl šiems pacientams turi būti skiriamas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį ir gydymo pradžioje stebint virškinimo trakto simptomus, kuriems paūmėjus gydymą reikia nutraukti.

Virškinimo trakto sutrikimai

Gauta pranešimų apie su virškinimo traktu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant sunkius viduriavimo, pilvo skausmo ir pykinimo atvejus; reikia stebėti jų dažnumą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, turintiems aktyvių sunkių virškinimo trakto sutrikimų, gydymą Xoanacyl reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,99 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir 0,70 mg alura raudonojo AC (E129), kurie gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių nerekomenduojama vartoti tuo pat metu

Kadangi žinoma, kad citratas didina aliuminio absorbciją, Xoanacyl gydomi pacientai turi vengti aliuminio junginių (pvz., antacidų, kurių sudėtyje yra aliuminio hidroksido).

Vaistiniai preparatai, kuriems taikomos specialiosios vartojimo kartu su Xoanacyl rekomendacijos

Vaistiniai preparatai, kurie gali turėti poveikį geležies absorbcijai per virškinimo traktą (VT)

Toliau nurodyti vaistiniai preparatai gali sąveikauti su Xoanacyl, todėl jie turi būti vartojami ne tuo pačiu metu, o likus arba praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms iki vartojant arba pavartojus Xoanacyl:

- kalcio papildai;
- antacidai, kurių pagrindinė sudėtinė dalis yra kalcis ir magnis (pvz., kurių sudėtyje yra magnio ir kalcio oksidų, hidroksidų arba druskų).

Vaistiniai preparatai, kurie gali sąveikauti su Xoanacyl

Toliau nurodyti vaistiniai preparatai gali sąveikauti su Xoanacyl, todėl jie turi būti vartojami ne tuo pačiu metu, o likus arba praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms iki vartojant arba pavartojus Xoanacyl:

- levotiroksinas (tiroksinas). Kadangi žinoma, kad geležies preparatai mažina levotiroksino absorbciją, gali sumažėti levotiroksino įsisavinamumas. Būtina stebėti skydliaukės veiklą, ypač pradėjus vartoti Xoanacyl ir pakoregavus jo dozę. Taikant gydymą Xoanacyl gali reikėti pakoreguoti levotiroksino dozę;
- tam tikri vaistiniai preparatai nuo Parkinsono ligos (levodopa, benserazidas, entakaponas);
- kaptoprilis (sulfhidrido grupei priskiriamas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius);
- geležies kompleksai (pvz., penicilaminas);
- bisfosfonatai (pvz., alendronato natrio);
- metildopa (alfa-2 adrenerginių receptorių agonistas);
- tam tikri antibiotikai: tetraciklinai (pvz., doksiciklinas), cefdiniras, fluorochinolonai (pvz., ciprofloksacinas, levofloksacinas). Atliekant vaistų tarpusavio sąveikos tyrimus su sveikais vyrais ir moterimis, Xoanacyl maždaug 45 % sumažino kartu vartoto ciprofloksacino biologinį įsisavinamumą (vertinant pagal plotą po kreive [AUC]). Tačiau Xoanacyl ir ciprofloksaciną vartojant 2 valandų intervalu, jų sąveikos nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie geležies citrato koordinacinio komplekso vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Atlikta nepakankamai toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais. Xoanacyl nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar geležies citrato koordinacinis kompleksas ir (arba) metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Todėl, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir į gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar gydymą Xoanacyl (jo netaikyti).

Vaisingumas

Duomenų apie galimą Xoanacyl poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xoanacyl gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta Xoanacyl gydant LIL sergančius pacientus, buvo viduriavimas ir pakitusi išmatų spalva; jos pasireiškė atitinkamai 20,2 % ir 19,5 % pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta remiantis klinikinių tyrimų su LIL sergančiais pacientais (N=858) duomenimis, pateiktos 1 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal OSK (organų sistemų klasę) ir pagal dažnį, pradedant dažniausiomis nepageidaujamomis reakcijomis. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retos ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant klinikinius tyrimus, kurių metu Xoanacyl buvo skiriamas LIL sergantiems pacientams.

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Hipofosfatemija	Geležies perteklius
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pakitusi išmatų spalva	Pilvo skausmas, nemalonūs pojūčiai pilve, pilvo išsipūtimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, dujų kaupimasis	Hematochezija, hemorojus	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažniausi pagal organų sistemų klasę nurodyti nepageidaujamo poveikio reiškiniai buvo virškinimo trakto sutrikimai (42,1 %), įskaitant sunkius atvejus (2,7 %) ir atvejus, kai vaistinio preparato vartojimą teko nutraukti (5,9 %). Sunkios su virškinimo traktu susijusios nepageidaujamos reakcijos: viduriavimas (1,3 %), pilvo skausmas (0,6 %) ir pykinimas (0,1 %). Dažniausios nepageidaujamos su virškinimo traktu susijusios reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, buvo viduriavimas (3,4 %).

Geležies perteklius

Vartojant Xoanacyl, nustatyta atvejų, kai feritinas ir TSAT lygis viršijo saugias slenkstines ribas (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozuoti geležies yra pavojinga ir taip nutikus reikia nedelsiant imtis priemonių. Ūmaus geležies perdozavimo simptomai – vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, dirglumas ir mieguistumas. Jei žinoma arba įtariama, kad kas nors atsitiktinai arba tyčia išgėrė per didelę Xoanacyl dozę, reikia nedelsiant kreiptis medicinos pagalbos. Reikia taikyti geriausios standartinės medicininės priežiūros reikalavimus atitinkančias pagalbines ir simptomines priemones, ir apsvarstyti galimybę skirti geležies kompleksą, pvz., desferioksamą.

Perdozavus Xoanacyl taip pat gali pasireikšti hipofosfatemija, kuri gali sukelti pykinimą ir galvos skausmą, gydomą taikant standartinės klinikinės praktikos priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – visi kiti vaistiniai preparatai; vaistai hiperkalemijai ir hiperfosfatemijai gydyti, ATC kodas – V03AE08

Veikimo mechanizmas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra veikliosios medžiagos geležies citrato koordinacinio komplekso, kuris sukurtas būtent taip, kad turėtų didelį paviršiaus plotą ir apibrėžtą trivalentės geležies ir citrato molinį santykį. Didelis geležies citrato koordinacinio komplekso paviršiaus plotas turi įtakos trivalentės geležies tirpumui esant fiziologiniam pH, dėl to dalis trivalentės geležies gali būti absorbuojama ir geležis gali patekti į medžiagų apykaitą.

Geležies citrato koordinaciniam kompleksui būdingas dvejopas veikimo mechanizmas: jis yra trivalentės geležies šaltinis ir mažina fosforo absorbciją. Šis dvejopas veikimo mechanizmas turi tiesioginį poveikį funkciškai aktyvaus ir nepažeisto fibroblastų augimo faktoriaus 23 (iFGF-23) mažinimui.

Vartojant per burną, geležies reduktazė tirpią trivalentę geležį virškinimo trakte (GN) paverčia dvalente geležimi. Per enterocitus į kraują patekusi oksiduota trivalentė geležis cirkuliuoja prisijungusi prie plazmos baltymo transferino ir gali prisijungti prie hemoglobino.

Neabsorbuota komplekso dalis virškinimo trakte reaguoja su fosfatu, kuris gaunamas su maistu, ir precipituoja fosfatą geležies citrato fosfato komplekso pavidalu. Šis junginys yra netirpus ir pašalinamas iš organizmo su išmatomis; taip sumažėja iš virškinimo trakto absorbuojamo fosfato kiekis. Surišdamas fosfatą virškinimo trakte ir sumažindamas absorbciją, geležies citrato koordinacinis kompleksas sumažina fosforo kiekį serume. Absorbuotą citratą audiniai paverčia bikarbonatu.

Klinikinis veiksmingumas

Buvo atlikti trys pagrindiniai klinikiniai tyrimai, kuriais siekta pagrįsti geležies citrato koordinacinio komplekso veiksmingumą gydant lėtinę inkstų ligą (LIL) sergančius pacientus, kuriems tuo pat metu nustatytas padidėjęs fosforo kiekis serume ir geležies stoka. Du tyrimai atlikti su nuo dializės nepriklausomais (NDN) LIL sergančiais pacientais ir vienas tyrimas – su nuo dializės priklausomais (NDP) LIL sergančiais pacientais.

Tyrimas Nr. 1 (KRX-0502-204)

Iš viso 149 NDN LIL sergantiems tiriamiesiems, kuriems buvo diagnozuota geležies stokos anemija (hemoglobinas $> 9,0$ ir $< 12,0$ g/dl [$> 5,6$ ir $< 7,5$ mmol/l], feritino kiekis serume ≤ 300 ng/ml, transferino saturacija [TSAT] ≤ 30 %, feritino kiekis serume ≤ 300 ng/ml) ir padidėjęs fosforo kiekis serume (≥ 4 ir < 6 mg/dl [$\geq 1,3$ ir $< 1,9$ mmol/l]), atsitiktinės atrankos būdu buvo skiriamas geležies citrato koordinacinis kompleksas (N=75) arba placebo (N=74). Pradinė dozė buvo 3 plėvele dengtos tabletės per parą; dozė buvo titruojama atsižvelgiant į fosforo kiekį serume; didžiausia dozė – 12 plėvele dengtų tablečių per parą.

Gretutinė pirminė veiksmingumo vertinimo baigtis buvo TSAT pokytis nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės ir fosforo kiekio serume pokytis nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės. Pagrindinės antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys buvo feritino kiekio serume, hemoglobino ir nepažeisto fibroblastų augimo faktoriaus- 23 (iFGF-23) pokytis nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės.

Įtraukimo į tyrimą metu 20,3 %, 52,7 % ir 25,7 % tiriamųjų sirgo atitinkamai 3, 4 ir 5 stadijos LIL. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 65,1 metų (nuo 21 iki 88 metų; 56,1 % ≥ 65 metų); dauguma iš jų buvo europidų rasės (77,7 %) ir moteriškosios lyties (64,9 %). Vidutinė geležies citrato koordinacinio komplekso dozė – 5,1 plėvele dengtos tabletės per parą.

Su geležies ir fosforo homeostaze susijusios pirminės ir antrinės vertinamosios baigtys apibendrintos 2 lentelėje.

2 lentelė. Tyrimas Nr. 1. Pirminių ir pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatų suvestinė

Parametras		Placebas (N=69)	Geležies citrato koordinacinis kompleksas (N=72)
TSAT lygis serume (%)	Prieš pradėdant gydymą		
	Vidurkis (SN)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	Pokytis nuo gydymo pradžios 12-ą savaitę		
	MK vidurkis (SP)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Skirtumas, palyginti su placebo (SP)	-	11,3 (1,70)
Fosforo kiekis serume (mg/dl) [a]	Skirtumas (95 % PI) p vertė	-	8,0; 14,7 < 0,001 ^a
	Prieš pradėdant gydymą		
	Vidurkis (SN)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	Pokytis nuo gydymo pradžios 12-ą savaitę		
	MK vidurkis (SP)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Skirtumas, palyginti su placebo (SP)	-	-0,5 (0,10)
	Skirtumas (95 % PI)		-0,7, -0,3

	p vertė	-	< 0,001 ^a
Feritino kiekis serume (ng/ml)	Prieš pradedant gydymą Vidurkis (SN) Pokytis nuo gydymo pradžios 12-ą savaitę MK vidurkis (SP) Skirtumas, palyginti su placebo (SP) Skirtumas (95 % PI) p vertė	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
Hemoglobinas (g/dl) [b]	Prieš pradedant gydymą Vidurkis (SN) Pokytis nuo gydymo pradžios 12-ą savaitę MK vidurkis (SP) Skirtumas, palyginti su placebo (SP) Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI) p vertė	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)	Prieš pradedant gydymą Vidurkis (SN) Pokytis nuo gydymo pradžios 12-ą savaitę MK vidurkis (SP) Skirtumas, palyginti su placebo (SP) Skirtumas (95 % PI) p vertė	263,2 (226,30) 17,4 (37,10) - - -	319,0 (577,48) -108 (36,21) -125 (52,42) -220, -21,7 0,017 [c]

Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių atveju buvo naudojama nuosekli hierarchinė tyrimų strategija.

PI = pasikliautinis intervalas; iFGF-23 = nepažeistas fibroblastų augimo faktorius-23; SN = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida; TSAT = transferino saturacija.

[a] vertės gali būti apskaičiuotos mmol/l taikant konversijos koeficientą 0,3229; [b] vertės galima apskaičiuoti mmol/l taikant konversijos koeficientą 0,6206; [c] ANCOVA modelis, kai gydymas yra fiksuotas poveikis, o gydymo pradžios vertė – kintamasis.

Tyrimas Nr. 2 (KRX-0502-306)

Į tyrimą buvo įtraukti NDN LIL sergantys tiriamieji, kuriems buvo diagnozuota geležies stokos anemija (hemoglobinas $\geq 9,0$ ir $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5,6$ ir $\leq 7,1$ mmol/l], feritino kiekis serume ≤ 200 ng/ml ir TSAT ≤ 25 %), fosforo kiekis serume $\geq 3,5$ mg/dl [$\geq 1,1$ mmol/l]. Iš viso 234 tiriamiesiems 16 savaičių atsitiktinės atrankos būdu buvo skiriama geležies citrato koordinacinio komplekso (N=117) arba placebo (N=117), skiriant pradinę 3 plėvelę dengtų tablečių per parą dozę, kuri vėliau buvo titruojama atsižvelgiant į hemoglobino kiekį; didžiausia dozė – 12 plėvelę dengtų tablečių per parą. 16-ą savaitę tiriamieji galėjo pradėti dalyvauti 8 savaičių trukmės tyrimo tęsinyje, kuriame visi tiriamieji vartojo geležies citrato koordinacinį kompleksą po 3 plėvelę dengtas tabletes per parą; dozė galėjo būti titruojama atsižvelgiant į klinikinį atsaką.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė poveikis hemoglobiniui, apibrėžiamų kaip tiriamieji, kurių hemoglobino kiekis bet kuriuo 16 savaičių trukmės placebo kontroliuojamos fazės laikotarpiu padidėjo $\geq 1,0$ g/dl (0,62 mmol/l), procentinė dalis. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo geležies ir fosforo parametrai: hemoglobino, TSAT, feritino kiekio serume pokytis nuo gydymo pradžios iki 16-os savaitės, procentinė tiriamųjų, kurių poveikis hemoglobino kiekiui buvo ilgalaikis, dalis (vidutinis pokytis $\geq 0,75$ g/dl [0,47 mmol/l] per bet kurį 16 savaičių trukmės placebo kontroliuojamos fazės tyrimo 4 savaičių laikotarpį, jeigu per šį

laikotarpį taip pat buvo pasiekta $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l]), ir fosforo kiekio serume pokytis nuo gydymo pradžios iki 16-os savaitės.

Ištraukimo į tyrimą metu 48,1 %, 42,1 % ir 9,9 % tiriamųjų sirgo atitinkamai 3, 4 ir 5 stadijos LIL. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 65,4 metų (nuo 26 iki 93 metų; 58,8 % ≥ 65 metų); dauguma iš jų buvo europidų rasės (68,7 %) ir moteriškosios lyties (63,1 %). Vidutinė geležies citrato koordinacinio komplekso dozė – 5,0 plėvele dengtos tabletės per parą.

Pirminės ir antrinės vertinamosios baigtys apibendrintos toliau pateiktoje lentelėje.

3 lentelė. Tyrimo Nr. 2 pirminių ir antrinių vertinamųjų baigčių rezultatų suvestinė

Parametras		Placebas (N=115)	Geležies citrato koordinacinis kompleksas (N=117)
Pacientai, kuriems pasireiškė poveikis hemoglobiniui (%)	Atsitiktinės atrankos laikotarpiu		
	tiriamųjų %	19,1	52,1
	Skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	-	33,0 (21,4; 44,6)
	p vertė	-	< 0,001 [c]
Pacientai, kuriems pasireiškė ilgalaikis poveikis hemoglobiniui (%)	Atsitiktinės atrankos laikotarpiu		
	tiriamųjų %	14,8	48,7
	Skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	-	33,9 (22,8; 45,1)
	p vertė	-	< 0,001 [c]
Hemoglobinas (g/dl) [a]	Prieš pradedant gydymą		
	Vidurkis (SN)	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	Pokytis nuo gydymo pradžios 16-ą savaitę		
	MK vidurkis (SP)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Skirtumas, palyginti su placebu (SP)	-	0,84 (0,13)
TSAT, %	Skirtumas (95 % PI)		0,58; 1,10
	p vertė	-	< 0,001 [d]
	Prieš pradedant gydymą		
	Vidurkis (SN)	19,6 (6,63)	20,2 (6,43)
	Pokytis nuo gydymo pradžios 16-ą savaitę		
Feritino kiekis serume (ng/ml)	MK vidurkis (SP)	-0,6 (1,37)	17,8 (1,37)
	Skirtumas, palyginti su placebu (SP)	-	18,4 (1,94)
	Skirtumas (95 % PI)		14,6; 22,2
	p vertė	-	< 0,001 [d]
	Prieš pradedant gydymą		
Fosforo kiekis serume (mg/dl) [b]	Vidurkis (SN)	81,7 (58,26)	85,9 (55,74)
	Pokytis nuo gydymo pradžios 16-ą savaitę		
	MK vidurkis (SP)	-7,7 (9,23)	162,6 (9,00)
	Skirtumas, palyginti su placebu (SP)	-	170,3 (12,89)
	Skirtumas (95 % PI)		144,9; 195,7
Fosforo kiekis serume (mg/dl) [b]	p vertė	-	< 0,001 [d]
	Prieš pradedant gydymą		
	Vidurkis (SN)	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	Pokytis nuo gydymo pradžios 16-ą savaitę		
	MK vidurkis (SP)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
Fosforo kiekis serume (mg/dl) [b]	Skirtumas, palyginti su placebu (SP)	-	-0,21 (0,09)
	Skirtumas (95 % PI)		-0,39, -0,03
	p vertė	-	0,020 [d]

Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių atveju buvo naudojama nuosekli hierarchinė tyrimų strategija.

PI = pasikliautinis intervalas; SN = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida; TSAT = transferino saturacija.

[a] vertės gali būti apskaičiuotos mmol/l taikant konversijos koeficientą 0,6206; [b] vertes galima apskaičiuoti mmol/l taikant konversijos koeficientą 0,3229; [c] dvipusis chi kvadrato testas; [d] mišraus modelio kartotinių matų metodas, kai nurodyti gydymo terminai, gydymo pradžios vertė, savaitė nuo gydymo pradžios ir gydymo pagal savaitę nuo gydymo pradžios sąveikos.

Tyrimas Nr. 3 (KRX-0502-304)

Šis atviro modelio vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas truko 52 savaites; jis buvo pratęstas atliekant 4 savaičių placebo kontroliuojamą etapą. Į tyrimą buvo įtraukti nuo dializės priklausomi (NDP) LIL sergantys pacientai (kuriems 3 kartus per savaitę buvo atliekama hemodializė arba peritoninė dializė) ir kuriems buvo nustatytas padidėjęs fosforo kiekis (fosforo kiekis serume $\geq 6,0$ mg/dl [$\geq 1,9$ mmol/l] išplovus esamą fosfatų rišiklį), feritino kiekis $< 1\,000$ ng/ml, o TSAT – < 50 %. Atsitiktinės atrankos būdu (N=441) tiriamiesiems buvo skirta geležies citrato koordinacinio komplekso (N=292) arba kontrolinio vaistinio preparato (N=149) santykiu 2:1. Kontrolinio vaistinio preparato grupėje buvo skiriamas kalcio acetatas, sevelamero karbonatas arba jų derinys, kurie buvo skiriami atsižvelgiant į paskutinę iki „išplovimo“ laikotarpio vartotą dozę, arba jei pacientas nevartojo to paties fosfato rišiklio, remiantis tyrėjo nuožiūra pateikta informacija apie šio vaisto skyrimo tvarką. Esant klinikinėms indikacijoms, tiriamieji galėjo toliau vartoti intraveninius geležies preparatus ir eritropoezę skatinančias medžiagas. Tyrimo pradžioje intraveninius geležies preparatus ir eritropoezę skatinančias medžiagas vartojo atitinkamai 61 % (265 iš 438) ir 82 % (359 iš 438) tiriamųjų. Geležies citrato koordinacinį kompleksą vartojančiai grupei buvo duodama po 6 plėvele dengtas tabletes per parą, o dozė buvo titruojama atsižvelgiant į fosforo kiekį serume; didžiausia dozė – 12 plėvele dengtų tablečių per parą. Pasibaigus 52 savaičių vaistiniu preparatu kontroliuojamam etapui, tiriamiesiems, kurie vartojo geležies citrato koordinacinį kompleksą, atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta dar 4 savaites toliau vartoti geležies citrato koordinacinį kompleksą arba placebo.

Vidutinis NDP LIL sergančių tiriamųjų amžius atliekant tyrimą buvo 54,4 metų (nuo 19 iki 90 metų; 20,5 % ≥ 65 metų). Dauguma tiriamųjų buvo afroamerikiečiai ir (arba) juodaodžiai (53 %) ir vyrai (61,2 %). Per 52 savaičių vaistiniu preparatu kontroliuojamą laikotarpį vidutinė geležies citrato koordinacinio komplekso dozė buvo 8,8 plėvele dengtos tabletės per parą.

Pagal pirminę veiksmingumo vertinamąją baigtį geležies citrato koordinacinio komplekso grupėje buvo vertinamas fosforo kiekio serume pokytis nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės, palyginti su tiriamaisiais, kurie kontrolinio vaistinio preparato atšakoje (N=78) kaip vienintelį vaistą vartojo sevelamero karbonatą. Geležies citrato koordinacinio komplekso grupės MK vidurkis (95 % PI) buvo -2,03 mg/dl (-2,21, -1,86); sevelamero karbonato grupėje – -2,17 mg/dl (-2,51; -1,84); gydymo priemonių poveikio skirtumo MK vidurkis 0,14 mg/dl (skirtumo 95 % PI: -0,24; 0,52). Tai maždaug atitinka vidutinį -0,66 ir -0,70 mmol/l sumažėjimą atitinkamai geležies citrato koordinacinio komplekso ir sevelamero grupėse (0,04 mmol/l skirtumas).

Pagal antrines veiksmingumo vertinamąsias baigtis buvo vertinamas gydymo geležies citrato koordinaciniu kompleksu poveikis, susijęs su kontrolinio vaistinio preparato atšaka (visi gydymo būdai), feritino kiekio serume, TSAT pokytis nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės ir bendras intraveninių geležies preparatų ir eritropoezę skatinančių medžiagų vartojimas iki 52-os savaitės (paros dozės mediana).

4 savaičių trukmės placebo kontroliuojamame etape grupės tiriamųjų, kurie pradėjo vartoti placebo (MK vidurkis [95 % PI], fosforo kiekis serume nuo 52-os gydymo pradžios savaitės iki 56-os savaitės padidėjo 1,86 mg/dl [1,57; 2,15]), o grupėje, kuri toliau vartojo geležies citrato koordinacinį kompleksą, toliau mažėjo (-0,32 mg/dl [-0,61; -0,03]). Gydymo priemonių poveikio skirtumo MK vidurkis buvo -2,18 (skirtumo 95 % PI: -2,59; -1,77) ir jis buvo reikšmingas ($p < 0,0001$).

Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai apibendrinti toliau pateiktoje lentelėje.

4 lentelė. Tyrimo Nr. 3 antrinių vertinamųjų baigčių rezultatų suvestinė

Parametras		Kontrolinis vaistinis preparatas (N=146) [a]	Geležies citrato koordinacinis kompleksas (N=281)
Feritino kiekis serume (ng/ml)	Prieš pradedant gydymą Vidurkis (SN)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	Pokytis nuo gydymo pradžios 52-ą savaitę MK vidurkis (SP)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	MK skirtumas, palyginti su placebo (SP)	-	273,92 (42,57)
	Skirtumas (95 % PI)	-	190,22; 357,61
	p vertė	-	< 0,0001 [b]
TSAT lygis serume (%)	Prieš pradedant gydymą Vidurkis (SN)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	Pokytis nuo gydymo pradžios 52-ą savaitę MK vidurkis (SP)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	MK skirtumas, palyginti su placebo (SP)	-	9,33 (1,58)
	Skirtumas (95 % PI)	-	6,22; 12,44
	p vertė	-	< 0,0001 [b]
Intraveninių geležies preparatų skyrimas (mg per parą)	Paros dozės mediana per 52 savaites	3,83	1,87
	p vertė	-	< 0,0001 [c]
Intraveninis eritropoezę skatinančių medžiagų skyrimas (vienetais per parą)	Paros dozės mediana per 52 savaites	993,46	755,80
	p vertė	-	0,0473 [c]

Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių atveju buvo naudojama nuosekli hierarchinė tyrimų strategija.

PI = pasikliautinis intervalas; SN = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida; TSAT = transferino saturacija; ESA = eritropoetinė skatinanti medžiaga.

[a] apima kalcio acetatą, sevelamero karbonatą arba jų derinį; [b] ANCOVA modelis, kai gydymas yra fiksuotas poveikis, o tyrimo pradžia – kintamasis; [c] dvipusis Vilkssono rangų sumos testas.

Atliekant *post hoc* analizę, abiejose gydymo atšakose hemoglobino kiekis serume per 52 savaites sumažėjo (žr. lentelę apačioje), geležies citrato koordinacinio komplekso atšakoje – mažiau.

5 lentelė. Tyrimo Nr. 3 poveikio hemoglobinei rezultatų suvestinė

Parametras		Kontrolinis vaistinis preparatas (N=146) [a]	Geležies citrato koordinacinis kompleksas (N=281)
Hemoglobino kiekis serume (g/dl) [b]	Prieš pradedant gydymą		
	Vidurkis (SN)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	Pokytis nuo gydymo pradžios 52-ą savaitę		
	MK vidurkis (SP)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	MK skirtumas, palyginti su placebo (SP)	-	0,30 (0,14).
	Skirtumas (95 % PI)	-	0,02; 0,57
	p vertė	-	0,034 [c]

PI = pasikliautinis intervalas; SN = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida

[a] apima kalcio acetatą, sevelamero karbonatą arba jų derinį; [b] vertės gali būti apskaičiuotos mmol/l taikant konversijos koeficientą 0,6206; [c] ANCOVA modelis, kai gydymas yra fiksuotas poveikis, o tyrimo pradžia – kintamasis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti geležies citrato koordinacinio komplekso tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant su lėtine inkstų liga (LIL) susijusią geležies stokos anemiją, kai fosforo kiekis serume yra padidėjęs, rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Oficialių farmakokinetinių tyrimų neatlikta.

Vartojant per burną, geležies reduktazė tirpią trivalentę geležį virškinimo trakte (GN) paverčia divalentę geležimi. Per enterocitus į kraują patekusi oksiduota trivalentė geležis cirkuliuoja prisijungusi prie plazmos baltymo transferino. Ji daugiausia pasiskirsto kepenyse, blužnyje, kaulų čiulpuose ir panaudojama patekusi į raudonąsias kraujo ląsteles.

Neabsorbuota geležies citrato koordinacinio komplekso geležis virškinimo trakte sąveikauja su fosfatu, taip sudarydama geležies citrato fosfato kompleksą – netirpų kompleksą, kuris pašalinamas su išmatomis.

Absorbuotą citratą audiniai paverčia bikarbonatu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant *per os* vartojamo vaistinio preparato kartotinių dozių toksikologinius tyrimus su žiurkėmis ir šunimis nustatyta, kad geležies citrato koordinacinio komplekso pirminis toksiškumas pasireiškia virškinimo trakte. 42 savaičių trukmės tyrime jautriausios rūšies šunims, gydytiems geležies citratu, nustatytos rudos spalvos pigmentinės dėmės, rodančios geležies perteklių organizme, sukeliantį kepenų pažeidimą. Pasiūlytos didžiausios 200 mg/kg (12 g per parą) žmonėms gydyti skiriamos dozės nepastebėto neigiamo poveikio ribos (NOAEL) saugumo riba atitinka 1,1, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą.

Atliekant bakterijų grįžtamųjų mutacijų bandymą (*Ames* bandymą), nenustatyta geležies citrato koordinacinio komplekso mutageninio poveikio, o atliekant chromosomų aberacijų bandymą su kininių žiurkėnų fibroblastais, nenustatyta klastogeninio poveikio.

Kancerogeniškumo tyrimų duomenimis, į raumenis ar po oda švirkščiami geležies junginiai ir citrato rūgštis neturi kancerogeninio poveikio pelėms ir žiurkėms.

Geležies citrato koordinacinio komplekso gebėjimas pakenkti reprodukcijai arba sukelti vaisiaus apsigimimus nebuvo vertinamas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Pregelifikuotas krakmolos
Kalcio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas
Saulėlydžio geltonasis FCF (E110)
Alura raudonasis AC (E129)
Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Pirmą kartą atidaryto buteliuko tinkamumo laikas – 2 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju polipropileno (PP) dangteliu, uždengtas aliuminio folija su terminiu polietileno (PE) tarpikliu ir kuriame yra du silikagelio paketėliai.
Kiekviename buteliuke yra 200 plėvelė dengtų tablečių ir jis supakuotas kartoninėje dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine

38100 Grenoble
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1923/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prancūzija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xoanacyl 1 g plėvele dengtos tabletės
geležies (III) citratas (koordinacinio komplekso pavidalu)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 g geležies (III) citrato (koordinacinio komplekso, kurio sudėtyje yra 210 mg trivalentės geležies, pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir alura raudonojo AC (E129). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

200 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti visą. Tablečių negalima kramtyti ar smulkinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1923/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xoanacyl

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xoanacyl 1 g plėvele dengtos tabletės
geležies (III) citratas (koordinacinio komplekso pavidalu)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 g geležies (III) citrato (koordinacinio komplekso, kurio sudėtyje yra 210 mg trivalentės geležies, pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir alura raudonojo AC (E129). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

200 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Tabletę reikia nuryti visą. Tablečių negalima kramtyti ar smulkinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Pirmą kartą atidaryto buteliuko tinkamumo laikas – 2 mėnesiai
Atidarymo data: __/__/__

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1923/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xoanacyl 1 g plėvele dengtos tabletės geležies (III) citratas (koordinacinio komplekso pavidalu)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xoanacyl ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xoanacyl
3. Kaip vartoti Xoanacyl
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xoanacyl
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xoanacyl ir kam jis vartojamas

Xoanacyl – tai fosforą surišantis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra geležies. Jis skiriamas suaugusiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kurių kraujyje nustatytas didelis fosforo kiekis ir geležies stoka.

Pacientų, turinčių lėtinių inkstų funkcijos sutrikimų, organizmas nepajėgia tinkamai pašalinti fosforo. Dėl to kraujyje gali padidėti fosforo kiekis ir dėl to kalcis gali kauptis audiniuose (kalciifikacija), o tai gali sukelti tokius simptomus, kaip akių paraudimas, odos niežėjimas ir kaulų skausmas. Fosforo yra daugelyje maisto produktų. Xoanacyl virškinimo trakte (skrandyje ir žarnyne) jungiasi prie fosforo, gaunamo su maistu, kad jis nebūtų absorbuotas į kraują. Prie Xoanacyl prijungtas fosforas vėliau pašalinamas iš organizmo su išmatomis.

Pacientų, kuriems nustatyti lėtiniai inkstų funkcijos sutrikimai, organizme gali būti mažesnis kiekis geležies. Sumažėjęs geležies kiekis gali išsivystyti mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis). Xoanacyl aprūpina organizmą geležimi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xoanacyl

Gydymą reikia pradėti prižiūrint Jūsų gydytojui.

Xoanacyl vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija geležies citratui (koordinaciniam kompleksui) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (nurodytai 6 skyriuje);
- sergant sunkia skrandžio ar žarnyno liga;
- diagnozavus hemochromatozę – sutrikimą, dėl kurio organizmas iš maisto, kurį valgo, pasisavina pernelyg daug geležies, arba sergant kitais sutrikimais, kurie siejami su dideliu geležies kiekio absorbavimu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xoanacyl, jeigu:

- sergate žarnyno uždegimu arba pasireiškia kraujavimas iš skrandžio (žr. 2 skyrių „Xoanacyl vartoti draudžiama“);
- šiuo metu sergate sunkia skrandžio ir žarnyno liga (žr. 2 skyrių „Xoanacyl vartoti draudžiama“).

Vaikams ir paaugliams

Šio vaistinio preparato negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų. Xoanacyl saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirtas.

Kiti vaistai ir Xoanacyl

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydymo Xoanacyl laikotarpiu negalima vartoti šių vaistų:

- vaistų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir kurie vartojami skrandžio rūgštingumui mažinti: antacidų, pvz., aliuminio hidroksido;
- kitų geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geležies.

-

Jūsų gydytojas gali patarti vartoti šiuos vaistus praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms iki vartojant arba pavartojus Xoanacyl

- levotiroksiną – vaistą nuo hipotirozės (skydliaukės hormono trūkumo). Taikant gydymą Xoanacyl gali reikėti pakoreguoti levotiroksino dozę;
- ciprofloksaciną, levofloksaciną, doksicikliną, cefdinirą – antibiotikus nuo bakterinių infekcijų;
- levodopą, benserazidą, entakaponą – vaistus nuo Parkinsono ligos;
- kaptoprilį, metildopą – vaistus nuo aukšto kraujospūdžio;
- penicilaminą – vaistą, kuriuo gydomas reumatoidinis artritas, Vilsono liga, cistinurija, apsinuodijimas švinu;
- alendronato natrij, kalcį – vaistus, kuriais gydomas kaulų retėjimas ir padedama atkurti kaulinį audinį;
- antacidus, pvz., magnio ir kalcio oksidus, hidroksidus arba druskas – vaistus, kurių sudėtyje yra kalcio ir magnio ir kurie vartojami skrandžio rūgštingumui sumažinti.

Nėštumas ir žindymas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Nežinoma, ar Xoanacyl turi poveikį negimusiam vaisiui. Xoanacyl nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Jeigu Jūs galite pastoti, privalote gydymo laikotarpiu vartoti kontracepcijos priemones. Jeigu gydymo laikotarpiu pastojote, pasikonsultuokite su savo gydytoju.

Žindymas

Nežinoma, ar Xoanacyl išsiskiria į motinos pieną. Jei vartodamos šį vaistinį preparatą pageidaujate kūdikį maitinti krūtimi, pasakykite apie tai gydytojui. Jūsų gydytojas padės nuspręsti, ar reikia nutraukti maitinimą krūtimi, ar netaikyti gydymo Xoanacyl.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xoanacyl gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Xoanacyl sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir alura raudonojo AC (E129)

Šios pagalbinės medžiagos gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Xoanacyl

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jums gali būti rekomenduota laikytis specialios dietos, kad Jūsų kraujyje nepadidėtų fosforo kiekis. Jeigu fosforo kiekis padidėja, privalote toliau laikytis šios specialios dietos, net jei vartojate Xoanacyl.

Didžiausia dozė yra 12 plėvele dengtų tablečių per parą.

Rekomenduojama pradinė dozė:

- jei Jums neatliekama dializė: 1 plėvele dengta tabletė tris kartus per parą; vaistas vartojamas valgant arba iš karto po pagrindinių dienos valgymų;
- jei Jums atliekama dializė ir dar nevartojote vaisto, mažinančio fosforo kiekį kraujyje: 1 arba 2 plėvele dengtos tabletės tris kartus per parą, valgant arba iš karto po pagrindinių dienos valgymų;
- jei Jums atliekama dializė ir jau vartojate vaistą, mažinantį fosforo kiekį kraujyje: 2 plėvele dengtos tabletės tris kartus per parą, valgant arba iš karto po pagrindinių dienos valgymų.

Jūsų gydytojas gali sumažinti arba padidinti pradinę vaisto dozę, atsižvelgdamas į geležies ir fosforo kiekį Jūsų kraujyje. Jūsų gydytojas reguliariai stebės Jūsų geležies ir fosforo kiekį kraujyje. Šie kraujo tyrimai gali būti atliekami įprastinių tyrimų dėl Jums diagnozuotos inkstų ligos metu.

Jei sergate sunkia kepenų liga, rekomenduojama pradinė dozė yra 1 plėvele dengta tabletė, kurią reikia vartoti tris kartus per parą.

Vartojimas

Nurykite visą plėvele dengtą tabletę užgerdami stikline vandens. Plėvele dengtų tablečių negalima kramtyti ar smulkinti, nes dėl geležies poveikio gali pakisti burnos ir dantų spalva.

Gydytojas pasakys Jums, kiek plėvele dengtų tablečių turite išgerti kiekvieno valgio metu.

Ką daryti pavartojus per didelę Xoanacyl dozę?

Atsitiktinai išgėrę per daug Xoanacyl plėvele dengtų tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba apsinuodijimų kontrolės centrą.

Jums gali pasireikšti pykinimas arba viduriavimas, pilvo skausmas, galvos skausmas, dirglumas ar mieguistumas. Gydytojui gali tekti skirti Jums gydymą, kad iš organizmo būtų pašalintas geležies perteklius.

Jūsų kraujyje gali būti per mažas fosforo kiekis. Gydytojas gali laikinai nutraukti Jums taikomą gydymą.

Pamiršus pavartoti Xoanacyl

Kitą dozę išgerkite įprastu laiku valgymui. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Xoanacyl

Svarbu Xoanacyl vartoti tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- pakitusi išmatų spalva.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pilvo skausmas, nemalonūs pojūčiai pilve ir (arba) patinimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- sutrikęs virškinimas (dispepsija);
- pilvo pūtimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sumažėjęs fosforo kiekis, nustatytas atlikus kraujo tyrimus;
- kraujas išmatose;
- hemorojus;

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- padidėjęs geležies kiekis, nustatytas atlikus kraujo tyrimus.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xoanacyl

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pirmą kartą atidarius buteliuką, tabletes reikia suvartoti per 2 mėnesius.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xoanacyl sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra geležies (III) citratas (koordinacinio komplekso pavidalu). Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 g geležies (III) citrato (koordinacinio komplekso, kurio sudėtyje yra 210 mg trivalentės geležies, pavidalu).
- Tabletės branduolio pagalbinės medžiagos yra pregelifikuotas krakmolos ir kalcio stearatas, tabletės plėvelės – hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, saulėlydžio geltonasis FCF (E110), alura raudonasis AC (E129) ir indigokarminas (E132) (žr. 2 skyrių „Xoanacyl sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF ir alura raudonojo AC“).

Xoanacyl išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra persikų spalvos, ovalios (19 mm ilgio, 7,2 mm storio ir 10 mm pločio), kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „KX52“

Plėvele dengtos tabletės tiekiamos didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukuose su užsukamuoju, vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu, uždengtu aliuminio folija su terminiu polietileno tarpikliu, kuriuose yra po du silikagelio paketėlius, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas su 200 plėvele dengtų tablečių.

Registruotojas

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Prancūzija

Gamintojas

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prancūzija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.