

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xoanacyl 1 g apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 1 g dzelzs(III) citrāta (kompleksā savienojuma formā, kas satur 210 mg dzelzs(III); *ferri citras (complexus coordinativus)*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 0,99 mg saulrieta dzeltenā FCF (E110) un 0,70 mg alūra sarkanā AC (E129).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Persiku krāsas, ovālas formas (19 mm gara, 7,2 mm bieza un 10 mm plata) tabletes ar iespaidumu “KX52” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xoanacyl ir indicētas vienlaicīgi paaugstināta fosfora līmeņa serumā un dzelzs deficīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hronisku nieru slimību (HNS).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšana jāsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pacientu ar nieru darbības traucējumiem ārstēšanā.

Sākusdeva

Xoanacyl ieteicamā sākusdeva:

- no dialīzes neatkarīgi pacienti ar HNS: 3 g dienā,
- no dialīzes atkarīgi pacienti ar HNS, kuri vēl nesaņem fosfātus saistošu līdzekli: 3–6 g dienā, pamatojoties uz dzelzs rādītājiem un fosfora līmeni serumā,
- no dialīzes atkarīgi pacienti ar HNS, kuri jau saņem fosfātus saistošu līdzekli un pāriet uz *Xoanacyl* lietošanu: 6 g dienā.

Xoanacyl jālieto ēdienreīzu laikā vai tūlīt pēc ēdienreizēm. Ja iespējams, kopējā dienas deva ir vienādi jāsadala starp dienas maltītēm, noapaļojot līdz tuvākajai veselai apvalkotajai tabletei; ja kopējo dienas devu nevar sadalīt vienādi, lielākais apvalkoto tablešu skaits jālieto kopā ar lielāko dienas maltīti.

Xoanacyl/*Xoanacyl* efektivitāte nav pētīta klīniskajos pētījumos no dialīzes atkarīgiem pacientiem, neļaujot pēc vajadzības vienlaicīgi saņemt ārstēšanu ar intravenozi ievadītu dzelzi un/vai eritropoēzi stimulējošu līdzekli (ESL).

Uzsākot *Xoanacyl*/*Xoanacyl* lietošanu, jāpārtrauc cita perorāla dzelzs terapija un fosfātus saistoša terapija. Var būt vajadzīga arī intravenozi ievadītās dzelzs devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto šīs zāles, jāievēro noteiktā diēta ar zemu fosfāta saturu.

Devas titrēšana

Dzelzs rādītāji (piemēram, hemoglobīns, feritīna līmenis serumā un transferīna piesātinājums (TSAT)) un fosfora koncentrācija serumā ir jākontrolē 2 – 4 nedēļu laikā pēc *Xoanacyl*/*Xoanacyl* lietošanas uzsākšanas vai devas maiņas un aptuveni ik pēc 2 – 3 mēnešiem, kad stāvoklis ir stabils. Devu pēc vajadzības var palielināt vai samazināt par 1 – 2 apvalkotām tabletēm dienā ar 2 – 4 nedēļu starplaiku, lai uzturētu dzelzs rādītājus un fosfora līmeni serumā ieteicamajā mērķa līmenī, nepārsniedzot 12 apvalkotās tabletes dienā. Lai izvairītos no pārmērīgas terapijas, jāņem vērā zāļu divējādā iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati par devām, kas pārsniedz deviņas apvalkotās tabletes dienā no dialīzes neatkarīgiem pacientiem ar HNS ir ierobežoti, tāpēc pacientiem ar HNS, kuriem netiek veikta dialīze, devas, kas pārsniedz deviņas apvalkotās tabletes dienā, nedrīkst lietot, izņemot gadījumus, kad tiek veikta pastiprināta kontrole.

Ja attīstās hipofosfatēmija vai ja feritīna līmenis serumā pārsniedz 700 ng/ml un/vai TSAT pārsniedz 40 %, šo zāļu lietošana uz laiku ir jāpārtrauc. Pēc novēršanas terapiju var atsākt ar zemāka līmeņa devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja dienas laikā zāles ir aizmirsts lietot, pacientiem jānorāda nelielot aizmirsto zāļu devu nākamajā ēdienreizē.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ārstēšana jāsāk ar mazāku sākumdevu — 3 apvalkotām tabletēm dienā.

Pediatriskā populācija

Xoanacyl/*Xoanacyl* drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes jānorij veselas; apvalkotās tabletes nedrīkst košļāt vai sasmalcināt, jo tas var izraisīt mutes dobuma un zobu krāsas izmaiņas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīvi smagi kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi.
- Hemohromatoze un jebkādi citi dzelzs uzkrāšanās traucējumi.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dzelzs rādītāju kontrole

Visiem pacientiem, kuri lieto šīs zāles, vismaz reizi ceturksnī ir jānosaka dzelzs daudzuma rādītāji serumā (feritīna un TSAT līmenis serumā), lai nodrošinātu pietiekamu iedarbību un izvairītos no pārmērīgas dzelzs uzkrāšanās, kas var nelabvēlīgi ietekmēt veselību, piemēram, samazināt kaulu minerālvielu blīvumu.

Xoanacyl lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja feritīna līmenis serumā pārsniedz 700 ng/ml un/vai TSAT līmenis pārsniedz 40 %. Šādā situācijā jāpārskata dzelzs papildināšanas stratēģija (arī vienlaicīga dzelzs intravenoza ievadīšana, ja nepieciešams).

Var būt vajadzīga vienlaicīga ārstēšana ar intravenozi ievadītu dzelzi un ESL, jo īpaši no dialīzes atkarīgiem pacientiem. Devas ir uzmanīgi jānosaka tā, lai sasniegtu atbilstošu hemoglobīna līmeni, ņemot vērā šādām zālēm ieteiktos mērķus. Vajadzība pēc intravenozi ievadītas dzelzs un ESL laika gaitā var mainīties.

Feritīna līmenis serumā un TSAT līmenis pēc dzelzs intravenozas ievadīšanas paaugstinās, tāpēc asins paraugi dzelzs krājumu rādītāju noteikšanai ir jāņem laikā, kas ir piemērots, lai atspoguļotu dzelzs līmeni pacienta organismā pēc intravenozas dzelzs ievadīšanas, ņemot vērā lietotās zāles, ievadīto dzelzs daudzumu un zāļu ievadīšanas biežumu, bet ne mazāk kā septiņas dienas pēc intravenozas dzelzs ievadīšanas.

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar *Xoanacyl*, nedrīkst vienlaicīgi saņemt terapiju ar citiem iekšķīgi lietojamiem dzelzs preparātiem.

Fosfora līmeņa kontrole serumā

Visiem pacientiem, kuri saņem šīs zāles, vismaz reizi ceturksnī ir jākontrolē fosfora līmenis serumā. Ja attīstās hipofosfatēmija, *Xoanacyl* lietošana uz laiku jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar *Xoanacyl* ārstētie pacienti nedrīkst vienlaicīgi saņemt ārstēšanu ar citiem fosfātus saistošiem līdzekļiem.

Iekaisīga zarnu slimība un gastrointestināla asiņošana

Xoanacyl ir kontrindicētas pacientiem ar aktīviem smagiem kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar aktīvu, simptomātisku iekaisīgu zarnu slimību un nesenu simptomātisku kuņģa un zarnu trakta asiņošanu tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem. *Xoanacyl* šiem pacientiem drīkst lietot tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska novērtēšanas un tad, ja pēc ārstēšanas uzsākšanas tiek kontrolēti kuņģa un zarnu trakta simptomi, un to pastiprināšanās gadījumā zāļu lietošana tiek pārtraukta.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Ir ziņots par kuņģa un zarnu trakta nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā smagiem caurejas gadījumiem, sāpēm vēderā un sliktu dūšu, un to rašanās ir jākontrolē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Xoanacyl lietošana pacientiem ar aktīviem smagiem kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumiem ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 0,99 mg saulrieta dzeltenā FCF (E110) un 0,70 mg alūra sarkanā AC (E129), kas var izraisīt alerģisku reakciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Tā kā ir zināms, ka citrāts pastiprina alumīnija uzsūkšanos, ir jāizvairās no alumīniju saturošu savienojumu (piemēram, alumīnija hidroksīdu saturošu antacīdu) lietošanas, kamēr pacienti saņem *Xoanacyl*.

Zāles, kurām, lietojot vienlaicīgi ar *Xoanacyl*, piemērojami īpaši ieteikumi

Zāles, kas var ietekmēt dzelzs uzsūkšanos kuņģa un zarnu traktā

Tālāk minētās zāles var mijiedarboties ar *Xoanacyl*, un tās nedrīkst lietot vienlaicīgi. Šīs zāles jālieto vismaz divas stundas pirms vai pēc *Xoanacyl*:

- kalciju saturoši uztura bagātinātāji;
- kalciju saturoši un magniju saturoši antacīdi (piemēram, tie, kas satur magnija un kalcija oksīdus, hidroksīdus vai sāļus);

*Zāles, kas var mijiedarboties ar *Xoanacyl**

Tālāk minētās zāles var mijiedarboties ar *Xoanacyl*, un tās nedrīkst lietot vienlaikus. Šīs zāles jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc *Xoanacyl*:

- levotiroksīns (tiroksīns). Tā kā ir zināms, ka dzelzi saturoši preparāti samazina levotiroksīna uzsūkšanos, var samazināties levotiroksīna pieejamība. Vairogdziedzera darbība ir jākontrolē, jo īpaši pēc *Xoanacyl* lietošanas uzsākšanas un devas pielāgošanas. Ārstēšanas laikā ar *Xoanacyl* var būt jāpielāgo levotiroksīna deva;
- daži pretparkinsonisma līdzekļi (levodopa, benserazīds, entakapons);
- kaptoprils (angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitors ar sulfhidrilgrupu);
- dzelzs helātus veidojoši līdzekļi (piemēram, penicilamīns);
- bifosfonāti (piemēram, alendronāta nātrijs sāls);
- metildopa (alfa-2-adrenerģisko receptoru agonists);
- noteiktas antibiotikas: tetraciklīni (piemēram, doksiciklīns), cefdinīrs, fluorhinoloni (piemēram, ciprofloksacīns, levofloksacīns). Zāļu mijiedarbības pētījumos veselām vīriešu un sieviešu dzimuma pētāmām personām *Xoanacyl* samazināja vienlaicīgi ievadītā ciprofloksacīna biopieejamību (kā noteikts pēc laukuma zem līknes (AUC)) par aptuveni 45 %. Tomēr, lietojot *Xoanacyl* un ciprofloksacīnu ar divu stundu starplaiku, mijiedarbība netika novērota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu reproduktīvo toksicitāti. *Xoanacyl* nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dzelzs(III) citrāta kompleksais savienojums/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar *Xoanacyl*, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par *Xoanacyl* iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Xoanacyl neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar HNS, kurus ārstēja ar *Xoanacyl*, bija caureja un fēču krāsas izmaiņas, kas novērotas attiecīgi 20,2 % un 19,5 % pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, pamatojoties uz klīniskiem pētījumiem pacientiem ar HNS (N=858), ir norādītas 1. tabulā. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas pēc OSK (orgānu sistēmu klasifikācijas) un pēc biežuma, vispirms norādot visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības. Nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos, kuru laikā *Xoanacyl* tika ievadītas pacientiem ar HNS.

MedDRA orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Hipofosfatēmija	Dzelzs pārslodze
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja, fēču krāsas izmaiņas	Sāpes/diskomforts vēderā/vēdera uzpūšanās, slikta dūša, aizcietējums, dispepsija, meteorisms	Hematohēzija, hemoroīdi	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Visbiežāk nevēlamie notikumi radās orgānu sistēmu klasifikācijas grupā “Kuņģa un zarnu trakta traucējumi” (42,1 %), to vidū bija smagi gadījumi (2,7 %) un gadījumi, kuru dēļ zāļu lietošana bija jāpārtrauc (5,9 %). Smagas gastrointestinālas nevēlamās blakusparādības bija caureja (1,3 %), sāpes

vēderā (0,6 %) un slikta dūša (0,1 %). Kuņģa un zarnu trakta nevēlamā blakusparādība, kuras gadījumā par zāļu lietošanas pārtraukšanu tika ziņots visbiežāk, bija caureja (3,4 %).

Dzelzs pārslodze

Lietojot *Xoanacyl*, ir novērots feritīna un TSAT pieaugums virs drošuma robežvērtības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dzelzs pārdozēšana ir bīstama un tās gadījumā nekavējoties jāvēršas pēc palīdzības. Akūtas dzelzs pārdozēšanas simptomi ir vemšana, caureja, sāpes vēderā, aizkaitāmība un miegainība. Ja ir zināms, ka kāds ir netīši vai tīši norijis pārmērīgi lielu *Xoanacyl* devu, vai ir aizdomas par to, ir jāapsver tūlītēja medicīniskā palīdzība. Jāsteno atbalstoši un simptomātiski pasākumi atbilstoši labākajam medicīniskās aprūpes standartam un jāapsver dzelzs helātus veidojoša līdzekļa, piemēram, desferoksamīna, lietošana.

Xoanacyl pārdozēšana var izraisīt arī hipofosfatēmiju, kas var izraisīt sliktu dūšu un galvassāpes, un tā jāārstē saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: visi citi ārstnieciskie līdzekļi; līdzekļi hiperkaliēmijas un hiperfosfatēmijas ārstēšanai, ATĶ kods: V03AE08

Darbības mehānisms

Šīs zāles kā aktīvo vielu satur dzelzs(III) citrāta komplekso savienojumu, kas īpaši izstrādāts, lai nodrošinātu lielu virsmas laukumu un noteiktu dzelzs (III) un citrāta molāro attiecību. Dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma lielais virsmas laukums ietekmē dzelzs (III) šķīdību fizioloģiskā pH līmenī un ļauj daļai dzelzs (III) uzsūkties un nodrošina dzelzs iesaisti metabolismā.

Dzelzs(III) citrāta kompleksajam savienojumam ir divkārtšs darbības mehānisms — viens no tiem ir saistīts ar dzelzs (III) nodrošināšanu, bet otrs — ar fosfora uzsūkšanās samazināšanu. Divkārtšs darbības mehānisms tieši ietekmē funkcionāli aktīva, ne bojāta fibroblastu augšanas faktora 23 (iFGF-23) daudzuma samazināšanos.

Pēc iekšķīgas lietošanas šķīstošā dzelzs (III) forma kuņģa un zarnu traktā dzelzs reduktāzes ietekmē tiek reducēta par dzelzs (II) formu. Pēc nokļūšanas caur enterocītiem asinīs oksidētā dzelzs (III) forma cirkulē asinsritē saistīta ar plazmas proteīnu transferīnu un var tikt iekļauta hemoglobīna sastāvā.

Kompleksa daļa, kas nav uzsūkusies no kuņģa un zarnu trakta, reaģē ar uzturā esošo fosfātu un saista fosfātu dzelzs(III) citrāta un fosfāta kompleksa formā. Šis savienojums ir nešķīstošs un izdalās izkārnījumos, samazinot fosfāta daudzumu, kas uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Saistot fosfātu

kuņģa un zarnu traktā un samazinot tā uzsūkšanos, dzelzs(III) citrāta kompleksais savienojums pazemina fosfora līmeni serumā. Pēc uzsūkšanās citrāts audos tiek pārvērsts bikarbonātā.

Klīniskā efektivitāte

Ir veikti trīs galvenie klīniskie pētījumi, lai apliecinātu dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma efektivitāti vienlaicīga dzelzs deficīta un paaugstināta fosfora līmeņa serumā ārstēšanā pieaugušiem pacientiem ar hronisku nieru slimību. (HNS). Divos pētījumos bija iesaistīti no dialīzes neatkarīgi (DN) pacienti ar HNS un vienā pētījumā — no dialīzes atkarīgi (DA) pacienti ar HNS.

1. pētījums (KRX-0502-204)

Pavisam 149 DN pētāmās personas ar HNS, dzelzs deficīta anēmiju (hemoglobīns $> 9,0$ un $< 12,0$ g/dl [$> 5,6$ un $< 7,5$ mmol/l], feritīna līmenis serumā ≤ 300 ng/ml, transferīna piesātinājums (*transferrin saturation*; TSAT-) ≤ 30 %, feritīna līmenis serumā ≤ 300 ng/ml un paaugstinātu fosfora līmeni serumā (≥ 4 un < 6 mg/dl ($\geq 1,3$ un $< 1,9$ mmol/l)) tika randomizēti vai nu dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma (N=75) vai placebo (N=74) lietošanai. Sākumdeva bija 3 apvalkotās tabletes dienā, kas tika titrēta, ņemot vērā fosfora līmeni serumā; maksimālā deva bija 12 apvalkotās tabletes dienā.

Otrs primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija TSAT izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai un fosfora līmeņa serumā izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai. Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija feritīna līmeņa serumā, hemoglobīna un ne bojāta fibroblastu augšanas faktora-23 (iFGF-23) izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai.

Iekļaušanas brīdī pētījumā 20,3 %, 52,7 % un 25,7 % pētāmo personu bija HNS attiecīgi 3., 4. un 5. stadijā. Pētāmo personu vidējais vecums bija 65,1 gadi (diapazonā no 21 līdz 88 gadiem; 56,1 % pētāmo personu bija ≥ 65 gadi), lielākā daļa bija baltās rases pārstāvji (77,7 %) un sievietes (64,9 %). Dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma vidējā dienas deva bija 5,1 apvalkotā tablete dienā.

Primārie un sekundārie mērķa kritēriji saistībā ar dzelzs un fosfora homeostāzi ir apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. 1. pētījums. Primāro un galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultātu kopsavilkums

Parametrs		Placebo (N=69)	Dzelzs(III) citrāta kompleksais savienojums (N=72)
Seruma TSAT, %	Sākotnējā vērtība		
	Vidēji (SN)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	12. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu		
	LS vidējā vērtība (SK)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Atšķirība no placebo (SK)	-	11,3 (1,70)
Fosfora līmenis serumā, mg/dl [a]	95 % TI atšķirība		8,0, 14,7
	p vērtība	-	$< 0,001^a$
	Sākotnējā vērtība		
	Vidēji (SN)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	12. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu		
	LS vidējā vērtība (SK)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Atšķirība no placebo (SK)	-	-0,5 (0,10)
	95 % TI atšķirība		-0,7, -0,3
	p vērtība	-	$< 0,001^a$
	Sākotnējā vērtība		

Feritīna līmenis serumā, ng/ml	Vidēji (SN)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	12. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu		
	LS vidējā vērtība (SK)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Atšķirība no placebo (SK)	-	77,5 (10,83)
	95 % TI atšķirība p vērtība	-	56,2, 98,7 < 0,001 ^a
Hemoglobīns, g/dl [b]	Sākotnējā vērtība		
	Vidēji (SN)	10,6 (1,07)	10,5 (0,81)
	12. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu		
	LS vidējā vērtība (SK)	-0,2 (0,10)	0,4 (0,10)
	Atšķirība no placebo (SK)	-	0,6 (0,14)
iFGF-23, pg/ml	95 % TI atšķirībai no placebo p vērtība	-	0,4, 0,9 < 0,001 ^a
	Sākotnējā vērtība		
	Vidēji (SN)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
	12. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu		
	LS vidējā vērtība (SK)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
	Atšķirība no placebo (SK)	-	-125 (52,42)
	95 % TI atšķirība p vērtība	-	-220, -21,7 0,017 [c]

Primārajiem un sekundārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem tika izmantota secīga hierarhiska testēšanas stratēģija.

TI – ticamības intervāls; iFGF-23 – nebojāts fibroblastu augšanas faktors-23; SN – standarta novirze; SK – standartklūda; TSAT – transferīna piesātinājums.

[a] vērtības var pārrēķināt mmol/l, izmantojot pārrēķina koeficientu 0,3229; [b] vērtības var pārrēķināt mmol/l, izmantojot pārrēķina koeficientu 0,6206; [c] ANCOVA modeli ar ārstēšanu kā fiksētu efektu un sākotnējo vērtību kā kovariātu.

2. pētījums (KRX-0502-306)

Pētījumā tika iekļautas DN pētāmās personas ar HNS, dzelzs deficīta anēmiju (hemoglobīns $\geq 9,0$ un $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5,6$ un $\leq 7,1$ mmol/l], feritīna līmenis serumā ≤ 200 ng/ml un TSAT ≤ 25 %) un fosfora līmeni serumā $\geq 3,5$ mg/dl [$\geq 1,1$ mmol/l]. Pavisam 234 pētāmās personas tika randomizētas, lai 16 nedēļas saņemtu dzelzs(III) citrāta komplekso savienojumu (N=117) vai placebo (N=117) ar sākumdevu trīs apvalkotās tabletes dienā, ko pēc tam titrēja, ņemot vērā hemoglobīna līmeni, līdz maksimālajai devai 12 apvalkotas tabletes dienā. 16. nedēļā pētāmās personas varēja sākt 8 nedēļu pagarinājuma fāzi, kuras laikā visas pētāmās personas saņēma dzelzs(III) citrāta komplekso savienojumu pa 3 apvalkotām tabletēm dienā. Devu varēja titrēt, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija tādu pētāmo personu procentuālais daudzums, kurām vērojama hemoglobīna atbildes reakcija, kas definētas kā pētāmās personas ar hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos par $\geq 1,0$ g/dl (0,62 mmol/l) jebkurā brīdī 16 nedēļas ilgajā placebo kontrolētajā fāzē. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra gan dzelzs, gan fosfora rādītājus: hemoglobīna, TSAT, feritīna līmeņa serumā izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai, to pētāmo personu procentuālā daļa, kurām bija noturīga hemoglobīna atbildes reakcija (vidējās izmaiņas $\geq 0,75$ g/dl (0,47 mmol/l) jebkurā 4 nedēļu periodā 16 nedēļas ilgajā placebo kontrolētajā fāzē, ja šajā periodā tika sasniegts arī līmenis $\geq 1,0$ g/dl (0,62 mmol/l)), un fosfora līmeņa serumā izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai.

Iekļaušanas brīdī pētījumā 48,1 %, 42,1 % un 9,9 % pētāmo personu bija attiecīgi 3., 4. un 5. stadijas HNS. Pētāmo personu vidējais vecums bija 65,4 gadi (diapazonā no 26 līdz 93 gadiem; 58,8 % pētāmo personu bija ≥ 65 gadi), lielākā daļa bija baltās rases pārstāvji (68,7 %) un sievietes (63,1 %). Dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma vidējā dienas deva bija 5,0 apvalkotās tabletes dienā.

Primārie un sekundārie mērķa kritēriji ir apkopoti tālāk tabulā.

3. tabula. 2. pētījuma primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultātu kopsavilkums

Parametrs		Placebo (N=115)	Dzelzs(III) citrāta kompleksais savienojums (N=117)
Pacienti ar hemoglobīna atbildes reakciju, %	Randomizētā perioda laikā Pētāmās personas (%) Atšķirība no placebo (95 % TI) p vērtība	19,1 - -	52,1 33,0 (21,4, 44,6) < 0,001 [c]
Pacienti ar noturīgu hemoglobīna atbildes reakciju, %	Randomizētā perioda laikā Pētāmās personas (%) Atšķirība no placebo (95 % TI) p vērtība	14,8 - -	48,7 33,9 (22,8, 45,1) < 0,001 [c]
Hemoglobīns, g/dl [a]	Sākotnējā vērtība Vidēji (SN) 16. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu LS vidējā vērtība (SK) Atšķirība no placebo (SK) 95 % TI atšķirība p vērtība	10,38 (0,78) -0,08 (0,10) - -	10,44 (0,73) 0,75 (0,09) 0,84 (0,13) 0,58, 1,10 < 0,001 [d]
TSAT, %	Sākotnējā vērtība Vidēji (SN) 16. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu LS vidējā vērtība (SK) Atšķirība no placebo (SK) 95 % TI atšķirība p vērtība	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]
Feritīna līmenis serumā, ng/ml	Sākotnējā vērtība Vidēji (SN) 16. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu LS vidējā vērtība (SK) Atšķirība no placebo (SK) 95 % TI atšķirība p vērtība	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]
Fosfora līmenis serumā, mg/dl [b]	Sākotnējā vērtība Vidēji (SN) 16. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu LS vidējā vērtība (SK) Atšķirība no placebo (SK) 95 % TI atšķirība p vērtība	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]

Primārajiem un sekundārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem tika izmantota secīga hierarhiska testēšanas stratēģija.

TI – ticamības intervāls; SN – standarta novirze; SK – standartkļūda; TSAT – transferīna piesātinājums.

[a] vērtības var pārrēķināt mmol/l, izmantojot pārrēķina koeficientu 0,6206; [b] vērtības var pārrēķināt mmol/l, izmantojot pārrēķina koeficientu 0,3229 [c] divpusējais hī kvadrāta tests; [d] jaukta modeļa atkārtotu mērījumu metode ar ārstēšanas, sākotnējās vērtības, nedēļas pēc pētījuma sākuma un ārstēšanas un nedēļas pēc pētījuma sākuma mijiedarbības nosacījumiem.

3. pētījums (KRX-0502-304)

Šis bija atklāts, 52 nedēļas ar aktīvu līdzekli kontrolēts un pēc tam 4 nedēļas ar placebo kontrolēts pētījums. Pētījumā iesaistīja DA pētāmās personas ar HNS (hemodialīze trīs reizes nedēļā vai peritoneālā dialīze) un paaugstinātu fosfora līmeni (fosfora līmenis serumā $\geq 6,0$ mg/dl [$\geq 1,9$ mmol/l] pēc lietotā fosfātus saistošā līdzekļa izvadīšanas), feritīna līmeni < 1000 ng/ml un TSAT < 50 %. Pētāmās personas attiecībā 2:1 tika randomizētas (N = 441), lai saņemtu dzelzs(III) citrāta komplekso savienojumu (N = 292) vai aktīvu kontroles līdzekli (N = 149). Aktīvā kontroles līdzekļa grupa saņēma kalcija acetātu, sevelamēra karbonātu vai to kombināciju, kas tika lietota, ņemot vērā pēdējo devu, kas lietota pirms izvadīšanas perioda sākuma, vai, ja netiek turpināta tā paša fosfātus saistošā līdzekļa lietošana, saskaņā ar pētnieka ieskatiem atbilstoši zāļu informācijai. Pētāmās personas varēja turpināt saņemt dzelzi intravenozi un eritropoētīnu stimulējošos līdzekļus atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Pētījuma sākumā 61 % (265/438) un 82 % (359/438) pētījuma populācijas saņēma attiecīgi intravenozi ievadītu dzelzi un eritropoētīnu stimulējošus līdzekļus. Dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma grupas dalībnieki lietoja sešas apvalkotās tabletes dienā, un deva tika titrēta, ņemot vērā fosfora līmeni serumā, nepārsniedzot maksimālo devu 12 apvalkotās tabletes dienā. 52 nedēļu aktīvās kontroles fāzes beigās pētāmās personas, kuras bija saņēmušas dzelzs(III) citrāta komplekso savienojumu, tika randomizētas, lai vēl četras nedēļas turpinātu saņemt dzelzs(III) citrāta komplekso savienojumu vai placebo.

Pētījumā iekļauto DA pētāmo personu ar HNS vidējais vecums bija 54,4 gadi (diapazons 19–90 gadi; 20,5 % pētāmo personu bija ≥ 65 gadi). Lielākā daļa pētāmo personu bija afroamerikāņi/melnādainie (53,0 %) un vīrieši (61,2 %). 52 nedēļu aktīvās kontroles periodā dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma vidējā dienas deva bija 8,8 apvalkotās tabletes dienā.

Kā primārais efektivitātes mērķa kritērijs tika vērtētas fosfora līmeņa serumā izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma grupā salīdzinājumā ar pētāmām personām, kuras aktīvās kontroles grupā kā vienīgo līdzekli saņēma sevelamēra karbonātu (N=78). Mazāko kvadrātu (*least squares*; LS) vidējā vērtība (95 % TI) bija -2,03 mg/dl (-2,21, -1,86) dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma grupā, salīdzinot ar -2,17 mg/dl (-2,51, -1,84) sevelamēra karbonāta grupā; ar LS vidējo vērtību terapijas atšķirībai 0,14 mg/dl (95 % TI atšķirībai: -0,24, 0,52). Tā ir aptuveni līdzvērtīga vidējam pazeminājumam par -0,66 un -0,70 mmol/l attiecīgi dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma un sevelamēra grupās (atšķirība 0,04 mmol/l).

Saistībā ar sekundāriem efektivitātes mērķa kritērijiem tika vērtēta dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma terapeitiskā ietekme salīdzinājumā ar aktīvās kontroles grupu (visi ārstēšanas veidi), un šie kritēriji bija feritīna līmeņa serumā un TSAT izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai un intravenozi ievadāmās dzelzs un ESL kumulatīvā lietošana līdz 52. nedēļai (dienas devas mediāna).

4 nedēļu placebo kontrolētajā fāzē tika konstatēta fosfora līmeņa serumā paaugstināšanās grupā, kas pārgāja uz placebo lietošanu (LS vidējā vērtība [95 % TI] no 52. nedēļas sākotnējās vērtības līdz 56. nedēļai 1,86 mg/dl [1,57, 2,15]), un noturīgs pazeminājums grupā, kas turpināja lietot dzelzs(III) citrāta komplekso savienojumu (-0,32 mg/dl [-0,61, -0,03]). LS vidējā terapijas atšķirība bija -2,18 (95 % TI atšķirībai: -2,59, -1,77), kas uzskatāma par nozīmīgu ($p < 0,0001$).

Sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir apkopoti tālāk tabulā.

4. tabula. 3. pētījuma sekundāro mērķa kritēriju rezultātu kopsavilkums

Parametrs		Aktīvā kontrole (N=146) [a]	Dzelzs(III) citrāta kompleksais savienojums (N=281)
Feritīna līmenis serumā, ng/ml	Sākotnējā vērtība Vidēji (SN)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	52. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu		
	LS vidējā vērtība (SK)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	LS atšķirība no placebo (SK)	-	273,92 (42,57)
	95 % TI atšķirība p vērtība	- -	190,22, 357,61 < 0,0001 [b]
Seruma TSAT, %	Sākotnējā vērtība Vidēji (SN)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	52. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu		
	LS vidējā vērtība (SK)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	LS atšķirība no placebo (SK)	-	9,33 (1,58)
	95 % TI atšķirība p vērtība	- -	6,22, 12,44 < 0,0001 [b]
Intravenoza dzelzs ievadišana, mg dienā	52 nedēļas dienā uzņemtā daudzuma mediāna	3,83	1,87
	p vērtība	-	< 0,0001 [c]
Intravenoza ESL ievadišana, vienības dienā	52 nedēļas dienā uzņemtā daudzuma mediāna	993,46	755,80
	p vērtība	-	0,0473 [c]

Primārajiem un sekundārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem tika izmantota secīga hierarhiska testēšanas stratēģija.

TI – ticamības intervāls; SN – standarta novirze; SK – standartklūda; TSAT – transferīna piesātinājums; ESL – eritropoetīnu stimulējošs līdzeklis

[a] ietver kalcija acetātu, sevelamēra karbonātu vai to kombināciju; [b] ANCOVA modelis ar ārstēšanu kā fiksēto efektu un pētījuma sākumu kā kovariātu; [c] divpusējs Vilkoksona rangū summas kritērijs.

Post-hoc analīzē abās terapijas grupās novēroja hemoglobīna līmeņa pazemināšanos serumā 52 nedēļu laikā (skatīt tabulu tālāk), kas dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma grupā bija mazāka.

5. tabula. Hemoglobīna rezultātu kopsavilkums 3. pētījumā

Parametrs		Aktīvā kontrole (N=146) [a]	Dzelzs(III) citrāta kompleksais savienojums (N=281)
Hemoglobīna līmenis serumā, g/dl [b]	Sākotnējā vērtība Vidēji (SN)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	52. nedēļa, izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu		
	LS vidējā vērtība (SK)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	LS atšķirība no placebo (SK)	-	0,30 (0,14).
	95 % TI atšķirība p vērtība	-	0,02, 0,57 0,034 [c]

TI – ticamības intervāls; SN – standartnovirze; SK – standartklūda

[a] ietver kalcija acetātu, sevelamēra karbonātu vai to kombināciju; [b] vērtības var pārrēķināt mmol/l, izmantojot pārrēķina koeficientu 0,6206; [c] ANCOVA modelis ar ārstēšanu kā fiksētu efektu un pētījuma sākotnējo vērtību kā kovariātu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus dzelzs(III) citrāta kompleksajam savienojumam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās dzelzs deficīta anēmijas ārstēšanai pacientiem ar hronisku nieru slimību (HNS) un paaugstinātu fosfora līmeni serumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Specifiski farmakokinētikas pētījumi nav veikti.

Pēc iekšķīgas lietošanas šķīstošā dzelzs (III) forma kuņģa un zarnu traktā dzelzs reduktāzes ietekmē tiek reducēta par dzelzs (II) formu. Pēc transportēšanas caur enterocītiem asinīs oksidētā dzelzs (III) cirkulē asinsritē, piesaistoties plazmas proteīnam transferīnam. Tā nokļūst galvenokārt aknās, liesā, kaulu smadzenēs un tiek izmantota, iekļaujot sarkanajās asinīs šūnās.

No dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma dzelzs, kas nav uzsūkusies, kuņģa un zarnu traktā mijiedarbojas ar fosfātu, veidojot dzelzs(III) citrāta fosfāta kompleksu, kas kā nešķīstošs komplekss izdalās ar izkārnījumiem.

Pēc uzsūkšanās citrāts audos tiek pārvērsts bikarbonātā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma primārās toksicitātes mērķa orgāns atkārtotas devas perorālās toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem ir kuņģa un zarnu trakts. 42 nedēļu pētījumā ar dzelzs citrātu ārstētiem suņiem, kas ir visjutīgākā suga, tika novērota brūna pigmentācija, kas atspoguļo dzelzs pārslodzi un izraisa aknu bojājumus. Ieteiktajai maksimālajai cilvēkam lietojamai terapeitiskajai devai 200 mg/kg (12 g dienā) drošuma robeža līmenī, kad netiek novērota nevēlama ietekme (*no-observed-adverse-effect level*; NOAEL) atbilst 1,1, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu.

Dzelzs(III) citrāta kompleksais savienojums nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas testā (Eimsa testā) un nebija klastogēns hromosomu aberāciju testā Ķīnas kāmju fibroblastos.

Kancerogenitātes pētījumos iegūtie dati liecina, ka pelēm un žurkām, ievadot intramuskulāri vai subkutāni, dzelzs savienojumi un citrātskābe nav kancerogēni.

Dzelzs(III) citrāta kompleksā savienojuma spēja pasliktināt reproduktīvo funkciju vai izraisīt augļa anomālijas nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Preželatinēta ciete Kalcija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns

Saulrieta dzeltenais FCF (E110)

Alūra sarkanais AC (E129)

Indigokarmīns (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Uzglabāšanas laiksš pēc pudeles pirmās atvēršanas: 2 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles, kas noslēgtas ar bērniem neatveramiem skrūvējamiem polipropilēna vāciņiem, alumīnija folija, kas termiski noslēgta ar polietilēna oderējumu, un divas silikagela paciņas.

Katra pudele satur 200 apvalkotās tabletes un ir iepakota kartona kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AVEROA SAS

11 Avenue Paul Verlaine

38100 Grenoble

Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1923/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojami drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos tālākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xoanacyl 1 g apvalkotās tabletes
ferri citras (complexus coordinativus)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 g dzelzs(III) citrāta (kā komplekso savienojumu, kas satur 210 mg dzelzs(III)).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenu FCF (E110) un alūra sarkano AC (E129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

200 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Tabletes jānorij veselas. Nesakošļāt un nesasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1923/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xoanacyl

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xoanacyl 1 g apvalkotās tabletes
ferri citras (complexus coordinativus)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 g dzelzs(III) citrāta (kompleksā savienojuma formā, kas satur 210 mg dzelzs (III)).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenu FCF (E110) un alūra sarkano AC (E129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

200 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Tabletes jānorij veselas. Nesakošļāt un nesasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Derīguma termiņš pēc pudeles pirmās atvēršanas: 2 mēneši
Atvēršanas datums: __/__/__

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1923/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xoanacyl 1 g apvalkotās tabletes ferri citras (complexus coordinativus)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Xoanacyl* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Xoanacyl* lietošanas
3. Kā lietot *Xoanacyl*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Xoanacyl*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Xoanacyl* un kādam nolūkam tās lieto

Xoanacyl ir zāles, kas darbojas, saistot fosforu, un kas satur dzelzi. Tās lieto pieaugušajiem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem ir augsts fosfora līmenis asinīs un dzelzs trūkums.

Pacienti ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem nespēj atbilstoši izvadīt fosforu no organisma. Tas var izraisīt augstu fosfora līmeni asinīs, kas, savukārt, var izraisīt kalcija uzkrāšanos audos (kalcifikāciju) un tādus traucējumus kā sarkanas acis, niezoša āda un kaulu sāpes.

Fosfors ir sastopams daudzos pārtikas produktos. *Xoanacyl* gremošanas traktā (kuņģī un zarnās) piesaistās pārtikas produktu fosforam, lai novērstu tā uzsūkšanos asinīs. Pēc tam fosfors, kas ir piesaistīts zālēm *Xoanacyl*, tiek izvadīts no organisma ar izkārnījumiem.

Pacientiem ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem var būt pazemināts dzelzs līmenis. Zems dzelzs līmenis var izraisīt anēmiju (zemu sarkano asins šūnu līmeni). *Xoanacyl* organismu apgādā ar dzelzi.

2. Kas jums jāzina pirms *Xoanacyl* lietošanas

Ārstēšana jāuzsāk ārsta uzraudzībā.

Nelietojiet *Xoanacyl* šādos gadījumos:

- ja jums ir alerģija pret dzelzs(III) citrātu (kompleksā savienojuma formā) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga kuņģa vai zarnu slimība;
- ja Jums ir hemohromatoze — slimība, kuras gadījumā organismā no uztura, ko Jūs ēdat, uzsūcas pārāk daudz dzelzs, vai jebkādi citi traucējumi, kas saistīti ar liela dzelzs daudzuma uzsūkšanos.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Xoanacyl* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- zarnu iekaisums vai kuņģa asiņošana (skatīt 2. punktu “Nelietojiet *Xoanacyl* šādos gadījumos”);
- aktīva smaga kuņģa un zarnu slimība (skatīt 2. punktu “Nelietojiet *Xoanacyl* šādos gadījumos”).

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. *Xoanacyl* drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

Citas zāles un *Xoanacyl*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Xoanacyl terapijas laikā nedrīkst lietot šādas zāles:

- zāles, kas satur alumīniju un ko lieto, lai samazinātu skābumu kuņģī: antacīdi, piemēram, alumīnija hidroksīds;
- citas dzelzi saturošas iekšķīgi lietojamās zāles.

Ārsts var ieteikt Jums lietot šīs zāles vismaz 2 stundas pirms vai pēc *Xoanacyl* lietošanas:

- zāles hipotireozes (vairogdziedzera hormona trūkuma) ārstēšanai: levotiroksīns. Ārstēšanas laikā ar *Xoanacyl* var būt jāpielāgo levotiroksīna deva;
- antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai: ciprofloksacīns, levofloksacīns, doksiciklīns, cefdinīrs;
- zāles Parkinsona slimības ārstēšanai: levodopa, benserazīds, entakapons;
- zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai: kaptoprils, metildopa;
- zāles, ko lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu, Vilsona slimību, cistinūriju, saindēšanos ar svinu: penicilamīns;
- zāles, ko lieto, lai ārstētu kaulaudu zudumu un palīdzētu atjaunot kaulaudus: alendronāta nātrijs, kalcija sāļi;
- zāles, kas satur kalciju un magniju un ko lieto, lai samazinātu kuņģa skābumu: antacīdi, piemēram, magnija un kalcija oksīdi, hidroksīdi vai sāļi.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nav zināms, vai *Xoanacyl* ietekmē vēl nedzimušos mazulīšus. *Xoanacyl* nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, kā arī sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus. Ja Jums var iestāties grūtniecība, jums ārstēšanas laikā ir jālieto kontracepcijas līdzekļi. Ja jums ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, jums jākonsultējas ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai *Xoanacyl* nokļūst mātes pienā. Pastāstiet ārstam, ja šo zāļu lietošanas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai atturēties no *Xoanacyl* terapijas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xoanacyl neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

***Xoanacyl* satur saulrieta dzelteno FCF (E110) un alūra sarkano AC (E129)**

Šīs palīgvielas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot *Xoanacyl*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Jums var būt ieteikta īpaša diēta, lai novērstu fosfora līmeņa paaugstināšanos asinīs līdz augstam līmenim. Šādā gadījumā Jums ir jāturpina ievērot konkrēto diētu pat tad, ja lietojat *Xoanacyl*.

Maksimālā deva ir 12 apvalkotās tabletes dienā.

Ieteicamā sākumdeva:

- Ja Jums netiek veikta dialīze: 1 apvalkotā tablete trīs reizes dienā kopā ar dienas galvenajām maltītēm vai tūlīt pēc tām;
- Ja Jums tiek veikta dialīze un Jūs vēl nelietojat zāles, kas pazemina fosfora līmeni: 1 vai 2 apvalkotās tabletes trīs reizes dienā kopā ar dienas galvenajām maltītēm vai tūlīt pēc tām;
- Ja Jums tiek veikta dialīze un Jūs jau lietojat zāles, kas pazemina fosfora līmeni: 2 apvalkotās tabletes trīs reizes dienā kopā ar dienas galvenajām maltītēm vai tūlīt pēc tām.

Ārsts var samazināt vai palielināt sākumdevu atkarībā no dzelzs un fosfora līmeņa Jūsu asinīs. Ārsts Jums regulāri kontrolēs dzelzs līmeni asinīs un fosfora līmeni. Šīs asins analīzes var būt daļa no nieru slimības standarta pārbaudēm.

Ja Jums ir smaga aknu slimība, ieteicamā sākumdeva ir 1 apvalkotā tablete trīs reizes dienā.

Lietošanas veids

Norijiet apvalkotās tabletes veselas, uzdzerot vienu glāzi ūdens. Nekošļājiet un nesasmalciniet apvalkotās tabletes, jo dzelzs var izraisīt mutes dobuma un zobu krāsas izmaiņas.

Ārsts jums pateiks, cik daudz apvalkoto tablešu jums jālieto katrā maltītē.

Ja esat lietojis *Xoanacyl* vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz *Xoanacyl* apvalkoto tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai toksikoloģijas centru.

Jums var būt slikta dūša vai caureja, sāpes vēderā, galvassāpes, aizkaitināmība vai miega traucējumi.

Ārstam var būt Jums jāveic ārstēšana, lai izvadītu lieko dzelzi no organisma.

Jums var būt pārāk zems fosfora līmenis asinīs. Ārsts var uz laiku pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Ja esat aizmirsis lietot *Xoanacyl*

Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā kopā ar maltīti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot *Xoanacyl*

Ir svarīgi turpināt lietot *Xoanacyl* tik ilgi, kamēr ārsts Jums izraksta šīs zāles.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ir ziņots par šādām blakusparādībām:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- izkārnījumu krāsas izmaiņas.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes, diskomforts vēderā un/vai vēdera uzpūšanās;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- meteorisms.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zems fosfora līmenis, par ko liecina asins analīžu rezultāti;
- asinis izkārnījumos;
- hemoroīdi.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- augsts dzelzs līmenis, par ko liecina asins analīžu rezultāti.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xoanacyl

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

Izlietot divu mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xoanacyl satur

- Aktīvā viela ir dzelzs(III) citrāts (kompleksā savienojuma formā). Katra apvalkotā tablete satur 1 g dzelzs(III) citrāta (kā komplekso savienojumu, kas satur 210 mg dzelzs (III)).
- Citas sastāvdaļas ir preželatinēta ciete un kalcija stearāts tabletes kodolā un hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, saulrieta dzeltenais FCF (E110), alūra sarkanais AC (E129) un indigo karmīns (E132) apvalkā (skatīt 2. punktu “Xoanacyl satur saulrieta dzelteno FCF un alūra sarkano AC”).

Xoanacyl ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir persiku krāsas, ovālas formas (19 mm garas, 7,2 mm biezas un 10 mm platas) tabletes ar iespaidumu “KX52” vienā pusē.

Apvalkotās tabletes ir iepakotas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, alumīnija folijas un polietilēna starpliku un divām silikagela paciņām pudelē, lai aizsargātu zāles no mitruma.

Katrā kastītē ir viena pudele ar 200 apvalkotajām tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AVEROA SAS

11 Avenue Paul Verlaine

38100 Grenoble

Francija

Ražotājs

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.