

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xoanacyl 1 g pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 g ta' ferric citrate (b'hala kumpless ta' koordinazzjoni, li fih 210 mg ta' ferric iron).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.99 mg sunset yellow FCF (E110) u 0.70 mg allura red AC (E129).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Lewn il-hawh, forma ovali, (b'tul ta' 19 mm, bi h'xuna ta' 7.2 mm u b'wisa' ta' 10 mm) b'"KX52" imnaqqa fuq naħa wahda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xoanacyl huwa indikat għat-trattament ta' fosforu elevat fis-seru konkomitanti u defiċjenza tal-hadid f'pazjenti adulti b'mard kroniku tal-kliwi (CKD).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

It-trattament għandu jinbada taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' pazjenti b'disturbi tal-kliwi.

Doża tal-bidu

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Xoanacyl hija:

- Pazjenti b'CKD mhux dipendenti fuq id-dijalisi: 3 g kuljum
- Pazjenti b'CKD dipendenti fuq id-dijalisi li ma jkunux diġà qegħdin jirċievu legant tal-fosfat: 3-6 g kuljum abbażi tal-parametri tal-hadid u l-livelli tal-fosforu fis-seru
- Pazjenti b'CKD dipendenti fuq id-dijalisi li diġà qed jirċievu legant tal-fosfat u li qed jaqilbu għal Xoanacyl: 6 g kuljum

Xoanacyl għandu jittiehed mal-ikel jew immedjatament wara l-ikel. Id-doża totali ta' kuljum għandha tinqasam ugwalmment mal-ikel tal-ġurnata fejn ikun possibbli, aġġustata għall-eqreb pillola shiha miksija b'rita; jekk id-doża totali ta' kuljum ma tistax tinqasam b'mod ugwali, l-ogħla numru ta' pilloli miksijin b'rita għandu jittiehed mal-akbar ikla tal-ġurnata.

L-effikaċja ta' Xoanacyl ma ġietx studjata fi provi kliniċi fuq pazjenti dipendenti fuq id-dijalisi mingħajr ma ġie permess trattament konkomitanti bil-hadid ġol-vina u/jew b'aġent stimulant tal-eritropojezi (ESA) kif meħtieġ.

Terapija orali oħra tal-ħadid u terapija bil-legant tal-fosfat għandhom jitwaqqfu hekk kif jinbeda Xoanacyl. Jista' jkun meħtieġ ukoll tnaqqis jew twaqqif tal-ħadid ġol-vina (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li qed jirċievu dan il-prodott mediċinali għandhom iżommu mad-dieti preskritti tagħhom b'livell baxx ta' fosfat.

Titrazzjoni tad-doża

Il-parametri tal-ħadid (eż. emoglobina, ferritin fis-seru u saturazzjoni ta' transferrin (TSAT)) u konċentrazzjonijiet ta' fosforu fis-seru għandhom jiġu mmonitorjati fi żmien ġimagħtejn (2) sa 4 ġimghat minn meta tinbeda jew tinbidel id-doża ta' Xoanacyl, u bejn wieħed u ieħor kull xahrejn (2) – 3 xhur meta stabbli. Id-doża tista' tiżdied jew titnaqqas b'pillola waħda sa tnejn miksija b'rita kuljum f'intervalli ta' ġimagħtejn (2) sa 4 ġimghat kif meħtieġ biex jinżammu l-parametri tal-ħadid u l-fosforu fis-seru fil-livelli fil-mira rakkomandati sa massimu ta' 12-il pillola miksija b'rita kuljum. Għandu jiġi kkunsidrat l-effett doppju tal-prodott biex jiġi evitat trattament żejjed (ara sezzjoni 4.4).

Hemm *data* limitata disponibbli għal dozi oġġla minn 9 pilloli miksijin b'rita kuljum f'pazjenti b'CKD mhux fuq dijalisi; għalhekk, f'pazjenti b'CKD mhux dipendenti fuq id-dijalisi, ma għandhomx jintużaw dozi oġġla minn 9 pilloli miksijin b'rita kuljum sakemm ma jkunx hemm monitoraġġ intensifikat.

It-trattament għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jekk tiżviluppa ipofosfatemija jew jekk il-ferritin fis-seru jkun aktar minn 700 ng/mL u/jew TSAT tkun aktar minn 40%. Ladarba tkun riżolta, it-trattament jista' jerga' jinbeda f'livell ta' doża aktar baxx (ara sezzjoni 4.4).

Jekk ma titteħidx xi doża matul il-ġurnata, il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ma jidhux id-doża minsija mal-ikla li jkun imiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni tal-anzjani

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża fl-anzjani (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied għandhom jibdew it-trattament bid-doża tal-bidu aktar baxxa, 3 pilloli miksijin b'rita kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xoanacyl fit-tfal u fl-adolesxenti taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx stabbiliti. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pilloli miksijin b'rita għandhom jinbelgħu shaħ; il-pilloli miksijin b'rita m'għandhomx jintmagħdu jew jitfarrku minhabba li jistgħu jikkawżaw telf fil-kulur tal-ħalq u s-snien.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva, elenkata fis-sezzjoni 6.1;

- Disturbi gastrointestinali severi attivi;
- Emokromatozi u kwalunkwe disturb ieħor ta' akkumulazzjoni tal-ħadid.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Monitoraġġ tal-parametri tal-ħadid

Il-pazjenti kollha li jingħataw dan il-prodott mediċinali jeħtieġu mill-inqas monitoraġġ kull tliet xhur tal-parametri tal-ħażna tal-ħadid fis-seru (ferritin fis-seru u TSAT) sabiex jiġi żgurat effett suffiċjenti u biex tiġi evitata tagħbija żejda tal-ħadid li jista' jkollha konsegwenzi negattivi fuq is-saħħa, bħal tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam.

Xoanacyl għandu jitwaqqaf temporanjament jekk il-ferritin fis-seru jkun oghla minn 700 ng/mL u/jew it-TSAT tkun oghla minn 40%. F'din is-sitwazzjoni, l-istrategija għas-supplimentazzjoni tal-ħadid (inkluż, jekk applikabbli, il-ħadid ġol-vina konkomitanti) għandha tiġi riveduta.

Jista' jkun hemm bżonn ta' trattament konkomitanti b'ħadid ġol-vina u ESA, speċjalment f'pazjenti dipendenti fuq id-dijalisi. Id-dożi għandhom jintgħażlu bir-reqqa biex jintlaħqu livelli xierqa ta' emoglobina filwaqt li jitqiesu l-miri rakkomandati għal prodotti bħal dawn. Il-bżonn ta' ħadid ġol-vina u ta' ESA jista' jvarja maż-żmien.

Il-livelli ta' ferritin u ta' TSAT fis-seru jizdiedu wara l-ġhoti tal-ħadid ġol-vina; għalhekk, għandhom jinkisbu kampjuni tad-demem biex jitkejlu l-parametri tal-ħażna tal-ħadid f'ħin xieraq biex jiġi rifless l-istatus tal-ħadid tal-pazjent wara l-ġhoti ta' doża ta' ħadid ġol-vina filwaqt li jitqiesu l-prodott li jkun qed jintuża, l-ammont ta' ħadid li jkun ingħata u l-frekwenza tad-dożaġġ, iżda mill-inqas 7 ijiem wara l-ġhoti tad-doża tal-ħadid ġol-vina.

Il-pazjenti li jkunu qegħin jingħataw trattament bi Xoanacyl ma għandhomx jirċievu trattament konkomitanti bi preparazzjonijiet orali ohra tal-ħadid.

Monitoraġġ tal-livelli ta' fosforu fis-seru

Il-pazjenti kollha li jkunu qed jirċievu dan il-prodott mediċinali jeħtieġu tal-inqas monitoraġġ kull tliet xhur tal-fosforu fis-seru. Xoanacyl għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jekk tiżviluppa ipofosfatemija (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti li jingħataw trattament bi Xoanacyl ma għandhomx jirċievu trattament konkomitanti b'leganti ohra tal-fosfat.

Marda infjammatorja tal-imsaren u fsada gastrointestinali

Xoanacyl huwa kontraindikata f'pazjenti b'disturbi gastrointestinali severi attivi (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'marda infjammatorja attiva u sintomatika tal-imsaren u bi fsada gastrointestinali sintomatika reċenti ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Xoanacyl għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti wara valutazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju u l-monitoraġġ tas-sintomi gastrointestinali wara l-bidu tat-trattament għandu jseħħ mat-twaqqif f'każ ta' aggravar.

Disturbi gastrointestinali

Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi gastrointestinali li jinkludu każijiet severi ta' dijarea, uġiġħ addominali u dardir u l-okkorrenza tagħhom għandha tiġi mmonitorjata (ara sezzjoni 4.8). Xoanacyl għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'disturbi gastrointestinali severi attivi (ara sezzjoni 4.3).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.99 mg sunset yellow FCF (E110) u 0.70 mg Allura Red AC (E129) li jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Użu konkomitanti mhuwiex rakkomandat

Peress li s-citrate huwa magħruf li jżid l-assorbiment tal-aluminju, il-komposti bbażati fuq l-aluminju (eż. antaċidi li fihom aluminium hydroxide) għandhom jiġu evitati meta l-pazjenti jkunu qed jingħataw Xoanacyl.

Prodotti mediċinali b'rakkomandazzjonijiet speċjali għal użu konkomitanti ma' Xoanacyl

Prodotti mediċinali li jistgħu jaġixxu fuq l-assorbiment tal-ħadid fil-passaġġ gastrointestinali (GI)

Il-prodotti mediċinali li ġejjin għandhom il-potenzjal li jinteraġixxu ma' Xoanacyl u ma għandhomx jittiehdu fl-istess ħin, iżda mill-inqas sagħtejn (2) qabel jew wara Xoanacyl:

- Supplimenti tal-kalċju;
- Antaċidi bbażati fuq il-kalċju u bbażati fuq il-manjeżju (eż. li fihom ossidi, idrossidi jew imluħa tal-manjeżju u l-kalċju);

Prodotti mediċinali li jistgħu jinteraġixxu ma' Xoanacyl

Il-prodotti mediċinali li ġejjin għandhom il-potenzjal li jinteraġixxu ma' Xoanacyl u ma għandhomx jittiehdu fl-istess ħin, iżda mill-inqas sagħtejn (2) qabel jew wara Xoanacyl:

- Levothyroxine (thyroxine). Peress li l-preparazzjonijiet ibbażati fuq il-ħadid huma magħrufa li jnaqqsu l-assorbiment ta' levothyroxine, jista' jsehh tnaqqis fid-disponibbiltà ta' levothyroxine. Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi mmonitorjata, b'mod partikolari wara l-bidu u l-aġġustamenti fid-doża ta' Xoanacyl. Id-doża ta' levothyroxine jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata matul it-trattament b'Xoanacyl.
- Ċerti trattamenti kontra l-marda ta' Parkinson (levodopa, benserazide, entacapone);
- Captopril (inibitur tal-enzima ta' konverżjoni tal-aṅġiotensina ma' grupp ta' sulfhydryl);
- Aġenti kelanti tal-ħadid (eż. penicillamine);
- Biphosphonates (eż. alendronate sodium);
- Methyldopa (agonista tal-adrenoċettur alfa-2);
- Ċerti antibijotiċi: tetracyclines (eż. doxycycline), cefdinir, fluoroquinolones (eż. ciprofloxacin, levofloxacin). Fi studji dwar l-interazzjoni mediċinali fuq irġiel u nisa b'saħħithom, Xoanacyl naqqas il-bijodisponibbiltà ta' ciprofloxacin mogħti b'mod konkomitanti (kif imkejla mill-erja taħt il-kurva [AUC]) b'madwar 45%. Madankollu, ma kien hemm l-ebda reazzjoni meta Xoanacyl u ciprofloxacin ittiedu sagħtejn 'il bogħod minn xulxin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemm l-ebda *data* jew ammont limitat ta' *data* mill-użu tal-kompless ta' koordinazzjoni tal-ferrie citrate f'nisa tqal. L-istudji fuq l-annimali mhuwiex biżżejjed biex juru l-effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Xoanacyl mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qegħdin jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhuwix maghruf jekk il-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate/il-metaboliti jingux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar ma jistax jiġi eskluż. Trid tittiehed deċiżjoni dwar jekk għandux jittwaqqaf it-treddigh jew jekk il-mara għandhiex twaqqaf/tastjeni mit-terapija bi Xoanacyl wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-effett potenzjali ta' Xoanacyl fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xoanacyl m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati f'pazjenti b'CKD li ngħataw trattament bi Xoanacyl kienu dijarea u feċi skulurita li sehhew f'20.2% u 19.5% tal-pazjenti, rispettivament.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati abbażi ta' studji kliniċi f'pazjenti b'CKD (N = 858) huma pprezentati fit-Tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-SOC (sistema tal-klassifika tal-organi) u skont il-frekwenza, ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti fuq quddiem. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati fl-ordni ta' severità li dejjem tonqos.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi osservati matul studji kliniċi li fihom Xoanacyl ingħata lil pazjenti b'CKD.

Sistema tal-Klassifika tal-Organ MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Ipfosfatemija	Akkumulu eċċessiv ta' ħadid
Disturbi gastrointestinali	Dijarea, feċi skulurita	Ugħigh/skumdità/distensjoni addominali, dardir, stitikezza, dispepsja, gass	Haematochezia, emorrojdi	

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi fil-passaġġ gastrointestinali

L-aktar avvenimenti avversi komuni sehhew fid-Disturbi Gastrointestinali tal-Klassi tal-Organ tas-Sistema (42.1%), inklużi każijiet severi (2.7%) u każijiet li wasslu għat-twaqqif tal-medicina (5.9%). Reazzjonijiet avversi gastrointestinali severi kienu jinkludu dijarea (1.3%), ugħigh addominali (0.6%) u dardir (0.1%). Reazzjonijiet gastrointestinali avversi li wasslu għal twaqqif ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti minhabba dijarea (3.4%).

Akkumulu eċċessiv ta' ħadid

Ġew osservati żidiet fil-ferritin u fit-TSAT oghla mil-limiti tas-sigurtà bl-użu ta' Xoanacyl (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva ta' ħadid hija perikoluża u teħtieġ attenzjoni immedjata. Is-sintomi ta' doża eċċessiva akuta ta' ħadid jinkludu rimettar, dijarea, uġiġħ addominali, irritabbiltà, u ħedla. Jekk xi ħadd ikun magħruf jew suspettat li aċċidentalment jew intenzjonalment bela' doża eċċessiva ta' Xoanacyl, għandha titfittex attenzjoni medika minnufih. Jenħtieġ li jiġu implimentati miżuri ta' appoġġ u sintomatiċi li jirriflettu l-aħjar kura medika standard u jenħtieġ li jiġi kkunsidrat l-użu ta' kelatur tal-ħadid bħal desferrioxamine.

Doża eċċessiva ta' Xoanacyl tista' tinduċi wkoll ipofosfatemija li tista' twassal għal dardir u wġiġħ ta' ras u għandha tiġi ttrattata bi prattika klinika standard.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Il-prodotti terapewtiċi l-oħra kollha; mediċini għat-trattament ta' iperkalemija u iperfosfemija, kodiċi ATC: V03AE08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dan il-prodott mediċinali fih kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate bħala s-sustanza attiva, iddisinjat speċifikament biex ikollu erja tas-superfiċje għolja u proporzjon molar definit tal-ferric iron mas-citrate. L-erja għolja tas-superfiċje tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate tħalli impatt fuq is-solubbiltà tal-ferric iron fil-pH fiżjoloġiku u tippermetti li parti mill-ferric iron tiġi assorbita u tforni l-ħadid fil-passaġġ metaboliku.

Il-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate għandu mekkaniżmu doppju ta' azzjoni, wieħed li huwa assoċjat mal-provvista ta' sors ta' ferric iron u wieħed assoċjat mat-tnaqqis tal-assorbiment tal-fosforu. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni doppju jirriżulta f'impatt dirett fuq it-tnaqqis tal-fattur ta' tkabbir tal-fibroblast intatt attiv b'mod funzjonali 23 (iFGF-23).

Wara għoti orali, il-ferric iron solubbli jitnaqqas mill-ferric għall-forma ferruża permezz ta' ferric reductase fil-passaġġ gastrointestinali (GI). Wara t-trasport permezz tal-enteroċiti fid-dem, ferric iron ossidizzat jiċċirkola marbut mal-proteina transferrin tal-plażma, u jista' jiġi inkorporat fl-emoglobina.

Il-parti mhux assorbita tal-kumpless tirreagixxi mal-fosfat dijetetiku fil-passaġġ GI u tippreċipita l-fosfat bħala kumpless ta' fosfat tal-ferric citrate. Dan il-kompost ma jinħallx u jiġi eliminat fl-ippurgar, u b'hekk inaqqas l-ammont ta' fosfat li jiġi assorbit mill-passaġġ GI. Billi jorbot il-fosfat fil-passaġġ GI u jnaqqas l-assorbiment, il-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate jnaqqas il-livelli tal-fosforu fis-seru. Wara l-assorbiment, is-citrate jiġi konvertit f'bikarbonat mit-tessuti.

Effikaċja klinika

Tweġtqu tliet studji kliniċi pivotali biex jappoġġaw l-effikaċja tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate fit-trattament ta' defiċjenza tal-ħadid konkomitanti u fosforu elevat fis-seru f'pazjenti adulti b'mard kroniku tal-kliwi (CKD). Żewġ studji tweġtqu fuq pazjenti b'CKD mhux dipendenti fuq id-dijalisi (NDD) u studju wieħed kien fuq pazjenti b'CKD dipendenti fuq id-dijalisi (DD).

Studju 1 (KRX-0502-204)

Total ta' 149 suġġett b'CKD NDD b'anemija kkawżata minn defiċjenza tal-ħadid (emoglobina > 9.0 u < 12.0 g/dL [> 5.6 u < 7.5 mmol/L], ferritin fis-seru ≤ 300 ng/mL, saturazzjoni ta' transferrin [TSAT] $\leq 30\%$, ferritin fis-seru ≤ 300 ng/mL) u fosforu fis-seru elevat (≥ 4 u < 6 mg/dL [≥ 1.3 u < 1.9 mmol/L]) ġew randomizzati biex jirċievu jew il-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate (N=75) jew placebo (N=74). Id-doża tal-bidu kienet 3 pilloli miksijin b'rita/kuljum li ġew titrati abbażi tal-livelli ta' fosforu fis-seru; id-doża massima kienet 12-il pillola miksijin b'rita/kuljum.

Il-punt tat-tmiem koprimarju li juri effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi għall-Ġimgħa 12 fit-TSAT u l-bidla mil-linja bażi għall-Ġimgħa 12 fil-fosforu fis-seru. Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin li juri effikaċja kienu jinkludu bidla mil-linja bażi għal Ġimgħa 12 fil-ferritin fis-seru, fl-emoglobina u fil-fattur ta' tkabbir tal-fibroblast intatt-23 (iFGF-23).

Meta daħlu fl-istudju 20.3%, 52.7% u 25.7% tas-suġġetti kellhom CKD fl-Istadju 3, 4 u 5, rispettivament. L-età medja tas-suġġetti kienet ta' 65.1 sena (bejn 21 u 88 sena; 56.1% ≥ 65 sena) bil-maġġoranza kienet mill-Kawkasu (77.7%) u tal-ġeneru femminili (64.9%). Id-doża medja ta' kuljum tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate kienet 5.1 pilloli miksijin b'rita/kuljum.

Il-punti ta' tmiem primarji u sekondarji relatati mal-omeostazi tal-ħadid u tal-fosforu huma migbura fil-qosor fit-tabella 2.

Tabella 2: Studju 1 - Sommarju tar-riżultati minn punti ta' tmiem primarji u sekondarji ewlenin

Parametru		Plaċebo (N=69)	Kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate (N=72)
TSAT fis-seru, %	Linja bażi		
	Medja (SD)	21.0 (8.26)	21.6 (7.44)
	Ġimgħa 12, bidla mil-linja bażi		
	LS medju (SE)	-1.1 (1.20)	10.2 (1.18)
	Differenza mill-plaċebo (SE)	-	11.3 (1.70)
Fosforu fis-seru, mg/dL [a]	CI ta' 95% għad-differenza		8.0, 14.7
	valur p	-	< 0.001 ^a
	Linja bażi,		
	Medja (SD)	4.7 (0.60)	4.5 (0.61)
	Ġimgħa 12, bidla mil-linja bażi		
Ferritin fis-seru, ng/mL	LS medju (SE)	-0.2 (0.07)	-0.7 (0.07)
	Differenza mill-plaċebo (SE)	-	-0.5 (0.10)
	CI ta' 95% għad-differenza		-0.7, -0.3
	valur p	-	< 0.001 ^a
	Linja bażi		
	Medja (SD)	110.0 (80.88)	115.8 (83.11)
	Ġimgħa 12, bidla mil-linja bażi		
	LS medju (SE)	-4.2 (7.67)	73.3 (7.51)

	Differenza mill-placebo (SE) CI ta' 95% għad-differenza valur p	- - -	77.5 (10.83) 56.2, 98.7 < 0.001 ^a
Emoglobina, g/dL [b]	Linja baži Medja (SD) Ġimgha 12, bidla mil-linja baži LS medju (SE) Differenza mill-placebo (SE) CI ta' 95% ta' differenza mill-placebo valur p	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	Linja baži Medja (SD) Ġimgha 12, bidla mil-linja baži LS medju (SE) Differenza mill-placebo (SE) CI ta' 95% għad-differenza valur p	263.2 (226.30) 17.4 (37.10) - - -	319.0 (577.48) -108 (36.21) -125 (52.42) -220, -21.7 0.017 [c]

Għall-punti tat-tmiem primarji u sekondarji li juru effikaċja ntużat strateġija ta' ttestjar ġerarkiku sekwenzjali.

CI=intervall ta' kunfidenza; iFGF-23=fattur ta' tkabbir tal-fibroblast intatt-23; SD=devjazzjoni standard; SE=żball standard; TSAT=saturazzjoni ta' transferrin.

[a] il-valuri jistgħu jiġu stmati għal mmol/L bl-użu ta' fattur ta' konverżjoni ta' 0.3229; [b] il-valuri jistgħu jiġu stmati għal mmol/L bl-użu ta' fattur ta' konverżjoni ta' 0.6206; [c] mudell ANCOVA bi trattament bħala effett fiss u valur baži bħala l-kovarjat.

Studju 2 (KRX-0502-306)

Ġew irregistrati sugġetti b'CKD NDD u b'anemija ta' defiċjenza tal-ħadid (emoglobina ≥ 9.0 u ≤ 11.5 g/dL [≥ 5.6 u ≤ 7.1 mmol/L], ferritin fis-seru ≤ 200 ng/mL u TSAT $\leq 25\%$) b'fosforu fis-seru ≥ 3.5 mg/dL [≥ 1.1 mmol/L]. Total ta' 234 sugġett ġew randomizzati biex jirċievu jew kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate (N=117) jew placebo (N=117) għal 16-il ġimgha b'doża tal-bidu ta' 3 pilloli miksijin b'rita/kuljum li sussegwentement ġew titrati abbażi tal-livelli tal-emoglobina b'doża massima ta' 12-il pillola miksijin b'rita/kuljum. Fil-Ġimgha 16, is-sugġetti setgħu jidhlu f'fażi ta' estensjoni ta' 8 ġimghat fejn is-sugġetti kollha rċewew kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate bi 3 pilloli miksijin b'rita/kuljum li setgħu jiġu titrati abbażi ta' rispons kliniku.

Il-punt tat-tmiem primarju li juri effikaċja kien il-perċentwal ta' persuni li rrispondew għall-emoglobina, definit bħala sugġett b'żieda ta' ≥ 1.0 g/dL [0.62 mmol/L] fi kwalunkwe punt matul il-fażi kkontrollata bi placebo ta' 16-il ġimgha. Il-punti ta' tmiem sekondarji li juru effikaċja kienu jinkludu parametri kemm tal-ħadid kif ukoll tal-fosforu: bidla mil-linja baži għall-Ġimgha 16 fl-emoglobina, fit-TSAT, fil-ferritin fis-seru, fil-perċentwal ta' sugġetti b'rispons sostnut għall-emoglobina (bidla medja ≥ 0.75 g/dL [0.47 mmol/L] matul kwalunkwe perġodu ta' żmien ta' 4 ġimghat matul il-fażi kkontrollata bi placebo ta' 16-il ġimgha, dment li ≥ 1.0 g/dL [0.62 mmol/L] tkun inkisbet ukoll matul dan il-perġodu) u nkisbet ukoll bidla mil-linja baži għall-Ġimgha 16 fil-fosforu fis-seru.

Meta dahlu fl-istudju 48.1%, 42.1% u 9.9% tas-sugġetti kellhom CKD fl-Istadju 3, 4 u 5, rispettivament. L-età medja tas-sugġetti kienet 65.4 sena (firxa bejn 26 sa 93 sena; 58.8% ≥ 65 sena) bil-maġġoranza kienet mill-Kawkasu (68.7%) u tal-ġeneru femminili (63.1%). Id-doża medja ta' kuljum tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate kienet 5.0 pilloli miksijin b'rita/kuljum.

Il-punti ta' tmiem primarji u sekondarji huma miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja.

Tabella 3: Sommarju tar-rizultati minn punti ta' tmiem primarji u sekondarji fl-Istudju 2

Parametru		Plaċebo (N=115)	Kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate (N=117)
Persuni li rrispondew għall-emoglobina, %	Matul il-perjodu randomizzat % tas-sugġetti Differenza mill-plaċebo (CI ta' 95%) valur p	19.1 - -	52.1 33.0 (21.4, 44.6) <0.001 [c]
Persuni li rrispondew għall-emoglobina sostnuti, %	Matul il-perjodu randomizzat % tas-sugġetti Differenza mill-plaċebo (CI ta' 95%) valur p	14.8 - -	48.7 33.9 (22.8, 45.1) <0.001 [c]
Emoglobina, g/dL [a]	Linja bażi Medja (SD) Ġimgha 16, bidla mil-linja bażi LS medju (SE) Differenza mill-plaċebo (SE) CI ta' 95% għad-differenza valur p	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, %	Linja bażi Medja (SD) Ġimgha 16, bidla mil-linja bażi LS medju (SE) Differenza mill-plaċebo (SE) CI ta' 95% għad-differenza valur p	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]
Ferritin fis-seru, ng/mL	Linja bażi Medja (SD) Ġimgha 16, bidla mil-linja bażi LS medju (SE) Differenza mill-plaċebo (SE) CI ta' 95% għad-differenza valur p	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]
Fosforu fis-seru, mg/dL [b]	Linja bażi Medja (SD) Ġimgha 16, bidla mil-linja bażi LS medju (SE) Differenza mill-plaċebo (SE) CI ta' 95% għad-differenza valur p	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]

Għall-punti tat-tmiem primarji u sekondarji li juru effikaċja ntużat strateġija ta' ttestjar ġerarkiku sekwenzjali.

CI=intervall ta' kunfidenza; SD=devjazzjoni standard; SE=żball standard; TSAT=saturazzjoni ta' transferrin.

[a] il-valuri jistgħu jiġu stmati għal mmol/L bl-użu ta' fattur ta' konverżjoni ta' 0.6206; [b] il-valuri jistgħu jiġu stmati għal mmol/L bl-użu ta' fattur ta' konverżjoni ta' 0.3229 [c] test chi-squared fuq żewġ naħat (2-sided chi-squared test); [d] metodu ta' kejl ripetut tal-mudell imħallat bit-termini ta' trattament, valur tal-linja bażi, ġimgha wara l-linja bażi, u trattament b'interazzjonijiet wara l-linja bażi ta' ġimgha.

Dan l-istudju kien studju kkontrollat attiv bi prova miftuha għal 52 ġimgha segwit minn fażi kkontrollata bi placebo fuq 4 ġimghat. Ġew irreġistrati suġġetti b'CKD DD (emodijalisi 3 darbiet fil-ġimgha jew dijalisi peritoneali) b'livelli għoljin ta' fosforu (fosforu fis-seru ≥ 6.0 mg/dL [≥ 1.9 mmol/L] wara t-tneħħija tal-legant tal-fosfat eżistenti), ferritin < 1000 ng/mL u TSAT $< 50\%$. Is-suġġetti ġew randomizzati (N=441) biex jirċievu jew kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate (N=292) jew kontroll attiv (N=149) fi proporzjon ta' 2:1. Il-grupp ta' kontroll attiv irċieva l-aċetat tal-kalċju, il-karbonat ta' sevelamer, jew kombinazzjoni ta' dawn, li nġhata abbażi tal-aħħar doża mogħtija qabel il-bidu tat-tneħħija, jew jekk ma baqax fuq l-istess legant tal-fosfat, skont l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni fid-diskrezzjoni tal-investigatur. Is-suġġetti setgħu jkomplu jingħataw haċid ġol-vina u aġenti stimulant tal-eritropojetina kif ikun meħtieġ klinikament. Fil-linja bażi, kien hemm 61% (265/438) u 82% (359/438) tal-popolazzjoni tal-istudju li nġhataw haċid ġol-vina u aġenti stimulant tal-eritropojetina, rispettivament. Il-grupp tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate nġhata 6 pilloli miksija b'rita/kuljum u d-doża giet ittrata abbażi tal-livelli ta' fosforu fis-seru, b'doża massima ta' 12-il pillola miksijin b'rita/kuljum. Fi tmiem il-fażi kkontrollata attiva ta' 52 ġimgha, is-suġġetti li kienu nġhataw kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate ġew randomizzati biex jew ikompli jingħataw il-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate jew jirċievu placebo għal 4 ġimghat oħra.

L-età medja tas-suġġetti b'CKD DD fl-istudju kienet ta' 54.4 sena (medda ta' bejn 19-il sena u 90 sena; 20.5% ≥ 65 sena). Il-maġġoranza tas-suġġetti kienu Afrikani Amerikani/suwed (53.0%) u rġiel (61.2%). Matul il-perjodu ta' 52 ġimgha ta' kontroll attiv, id-doża medja ta' kuljum tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate kienet 8.8 pilloli miksijin b'rita/kuljum.

Il-punt ta' tmiem primarju li juri effikaċja evalwa l-bidla mil-linja bażi għall-Ġimgha 12 fil-fosforu fis-seru għall-grupp kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate meta mqabbel ma' suġġetti li nġhataw il-karbonat ta' sevelamer bħala aġent uniku fil-fergħa ta' kontroll attiv (N=78). L-LS medju (CI ta' 95%) kien -2.03 mg/dL (-2.21, -1.86) fil-grupp kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate meta mqabbla ma' -2.17 mg/dL (-2.51, -1.84) fil-grupp ta' karbonat ta' sevelamer; b'LS medju għad-differenza fil-trattament ta' 0.14 mg/dL (CI ta' 95% għad-differenza: -0.24, 0.52). Dan huwa approssimattivament ekwivalenti għat-tnaqqis medju ta' -0.66 u -0.70 mmol/L fil-grupp ta' kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate u fil-grupp ta' sevelamer, rispettivament (differenza ta' 0.04 mmol/L).

Il-punti ta' tmiem sekondarji li juru effikaċja evalwaw l-effett tat-trattament tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate relattiv għall-fergħa ta' kontroll attiv (it-trattamenti kollha) u kienu l-bidla mil-linja bażi għall-Ġimgha 52 fil-ferritin fis-seru, it-TSAT u l-użu kumulattiv għall-Ġimgha 52 tal-haċid ġol-vini u l-ESA (doża medjana ta' kuljum).

Fil-fażi kkontrollata bi placebo fuq 4 ġimghat, kien hemm żieda fil-fosforu fis-seru fil-grupp li nbidel għal placebo (LS medju [CI ta' 95%] mil-linja bażi tal-Ġimgha 52 sal-Ġimgha 56 ta' 1.86 mg/dL [1.57, 2.15]) u tnaqqis kontinwu fil-grupp li baqa' fuq il-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate (-0.32 mg/dL [-0.61, -0.03]). Id-differenza fit-trattament tal-LS medju kienet -2.18 (CI ta' 95% għad-differenza: -2.59, -1.77), li kienet sinifikanti ($p < 0.0001$).

Ir-riżultati mill-punti ta' tmiem sekondarji huma miġbura fil-qosor fit-tabella ta' hawn taħt.

Tabella 4: Sommarju tar-riżultati minn punti ta' tmiem sekondarji fi Studju 3

Parametru		Kontroll attiv (N=146) [a]	Kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate (N=281)
Ferritin fis-seru, ng/mL	Linja bażi		
	Medja (SD)	609.50 (307.69)	592.80 (292.86)
	Ġimgha 52, bidla mil-linja bażi		
	LS medju (SE)	26.13 (34.28)	300.04 (25.22)
	Differenza LS mill-plaċebo (SE)	-	273.92 (42.57)
	CI ta' 95% għad-differenza valur p	- -	190.22, 357.61 < 0.0001 [b]
TSAT fis-seru, %	Linja bażi		
	Medja (SD)	30.8 (11.57)	31.3 (11.21)
	Ġimgha 52, bidla mil-linja bażi		
	LS medju (SE)	-1.25 (1.27)	8.07 (0.94)
	Differenza LS mill-plaċebo (SE)	-	9.33 (1.58)
	CI ta' 95% għad-differenza valur p	- -	6.22, 12.44 < 0.0001 [b]
Għoti ta' hadid għol-vina, mg/kuljum	It-tehid medjan ta' kuljum fuq 52 ġimgha valur p	3.83 -	1.87 < 0.0001 [c]
Amministrazzjoni intravenuża tal- ESA, unitajiet/kuljum	It-tehid medjan ta' kuljum fuq 52 ġimgha valur p	993.46 -	755.80 0.0473 [c]

Għall-punti tat-tmiem primarji u sekondarji li juru effikaċja ntużat strateġija ta' ttestjar ġerarkiku sekwenzjali.

CI=intervall ta' kunfidenza; SD=devjazzjoni standard; SE=żball standard; TSAT=saturazzjoni ta' transferrin; ESA=agent stimulant tal-eritropojetina

[a] jinkludi aċetat tal-kalċju, karbonat ta' sevelamer, jew kombinazzjoni ta' dawn; [b] mudell ANCOVA bi trattament bħala l-effett fiss u l-linja bażi tal-istudju bħala l-kovarjat; [c] Test ta' Somom fil-Grad ta' Wilcoxon fuq żewġ naħat (2-sided Wilcoxon Rank Sum Test).

F'analizi *post-hoc*, kien hemm tnaqqis fl-emoglobina tas-seru matul 52 ġimgha fiż-żewġ ferġhat tat-trattament (ara t-tabella hawn taht), li kien inqas fil-ferġha tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate.

Tabella 5: Sommarju tar-riżultati tal-emoglobina fl-Istudju 3

Parametru		Kontroll Attiv (N=146) [a]	Kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate (N=281)
Emoglobina fis-seru, g/dL [b]	Linja bażi		
	Medja (SD)	11.71 (1.26)	11.61 (1.24)
	Ġimgha 52, bidla mil-linja bażi		
	LS medju (SE)	-0.52 (0.11)	-0.22 (0.08)
	Differenza LS mill-plaċebo (SE)	-	0.30 (0.14).
	CI ta' 95% għad-differenza valur p	- -	0.02, 0.57 0.034 [c]

CI=intervall ta' kunfidenza; SD=devjazzjoni standard; SE=żball standard

[a] jinkludi aċetat tal-kalċju, karbonat ta' sevelamer, jew kombinazzjoni ta' dawn; [b] il-valuri jistgħu jiġu stmati għal mmol/L bl-użu ta' fattur ta' konverżjoni ta' 0.6206; [c] mudell ANCOVA bi trattament bħala effett fiss u valur bażi tal-istudju bħala l-kovarjant

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate f'subsett wieħed jew aktar tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-anemija defiċjenti tal-ħadid fil-mard kroniku tal-kliwi (CKD) b'livelli elevati ta' fosforu fis-seru (ara t-taqsima 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ma twettqux studji farmakokinetiċi formali.

Wara għoti orali, il-ferric iron solubbli jitnaqqas mill-ferric għall-forma ferruża permezz ta' ferric reductase fil-passaġġ gastrointestinali (GI). Wara t-trasport permezz tal-enteroċiti fid-demm, il-ferric iron ossidizzat jiċċirkola marbut mal-proteina transferrin tal-plażma. Dan jiġi distribwit prinċipalment lill-fwied, lill-milsa, lill-mudullun u jiġi utilizzat billi jiġi inkorporat fiċ-ċelloli ħomor tad-demm.

Il-ħadid mhux assorbit mill-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate jinteraġixxi mal-fosfat fil-passaġġ GI biex jiffurma kumpless ta' fosfat tal-ferric citrate, kumpless insolubbli li jiġi eliminat fl-ippurġar.

Wara l-assorbiment, is-citrate jiġi konvertit f'bikarbonat mit-tessuti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-organu fil-mira għat-tossiċità primarja tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate fi studji ta' tossiċità orali b'doża ripetuta fil-firien u fil-klieb huwa l-passaġġ gastrointestinali. Il-pigmentazzjoni kannella li tirrifletti ammont eċċessiv ta' ħadid u li twassal għal ħsara fil-fwied giet osservata fi klieb li ngħataw trattament bil-ferric citrate, l-aktar speċijiet sensitivi, fi studju fuq 42 ġimgħa. Il-margni ta' sigurtà fil-livell bla effett ħażin osservat (NOAEL) għad-doża terapewtika massima umana proposta ta' 200 mg/kg (12 g/kuljum) jikkorrispondu għal 1.1 abbażi ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem.

Il-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate la kien mutageniku fit-test tal-mutazzjoni reversiv tal-batterji (test Ames) u lanqas klastoġeniku fit-test ta' aberrazzjoni kromożomika fil-fibroblasti fil-hamster Ĉiniż.

Data minn studji dwar il-karċinoġeniċità wriet li l-komposti tal-ħadid u l-aċidu ċitriku mhumuex karċinoġeniċi fil-ġrieden u fil-firien meta jingħataw għol-muskolu jew taħt il-ġilda.

Il-potenzjal tal-kumpless ta' koordinazzjoni tal-ferric citrate li jfixkel il-prestazzjoni riproduttiva jew li jikkawża malformazzjoni fetali ma ġiex evalwat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Pregelatinised starch
Calcium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Triacetin

Sunset yellow FCF (E110)
Allura Red AC (E129)
Indigo carmine (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Żmien kemm idum tajjeb wara li l-flixxun ikun infetaħ għall-ewwel darba: xahrejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Iżzomm f'temperatura għola minn 30 °C.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-polietilen ta' densità għolja (HDPE) issigillati b'tappijiet bil-kamin tal-polipropilen reżistenti għat-tfal, fojl tal-aluminju ssiġillat bis-sħana b'kisja tal-polietilen u żewġ qratas tal-ġell tas-silika.
Kull flixxun fih 200 pillola miksijin b'rita u jiġi ppakkjat f'kaxxa tal-kartun.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
France

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1923/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien sitt xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xoanacyl 1 g pilloli miksijin b'rita
ferric citrate (bħala kumpless ta' koordinazzjoni)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 g ta' ferric citrate (bħala kumpless ta' koordinazzjoni, li fih 210 mg ta' ferric iron).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow FCF (E110) u allura red AC (E129). Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

200 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

Il-pilloli jridu jinbelgħu shaħ. M'għandekx tomgħod jew tfarrak.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Iżżommx f'temperatura għola minn 30 °C.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
France

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1923/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xoanacyl

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xoanacyl 1 g pilloli miksijin b'rita
Ferric citrate (b'hala kumpless ta' koordinazzjoni)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 g ta' ferric citrate (b'hala kumpless ta' koordinazzjoni, li fiha 210 mg ta' ferric iron).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow FCF (E110) u allura red AC (E129). Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

200 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.
Il-pilloli jridu jinbelghu shaħ. M'għandekx tomghod jew tfarrak.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Żmien kemm idum tajjeb wara li l-flixkun jinfetħ għall-ewwel darba: xahrejn
Data meta nfetħ: __/__/__

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Iżżommx f' temperatura għola minn 30 °C.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHIDFIS-SUQ

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
France

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1923/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xoanacyl 1 g pilloli miksijin b'rita ferric citrate (bħala kumpless ta' koordinazzjoni)

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Xoanacyl u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xoanacyl
3. Kif għandek tiehu Xoanacyl
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Xoanacyl
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Xoanacyl u għal xiex jintuża

Xoanacyl huwa medicina li taħdem billi tgħaqqad il-fosforu u li fiha l-ħadid. Jintuża f'adulti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi li jkollhom livelli għoljin ta' fosforu fid-demm u nuqqas ta' ħadid.

Pazjenti b'indeboliment kroniku fil-funzjoni tal-kliewi ma jistgħux inehħu l-fosforu minn ġisimhom b'mod adegwat. Dan jista' jwassal għal livelli għoljin ta' fosforu fid-demm, li jista' jikkawża l-akkumulazzjoni tal-kalcju fit-tessuti (kalcifikazzjoni) u jikkawża problemi bħal għajnejn ħomor, ħakk fil-ġilda u wġiġh fl-għadam.

Il-fosforu huwa preżenti f'ħafna ikel. Xoanacyl jeħel mal-fosforu mill-ikel fis-sistema diġestiva (l-istonku u l-imsaren) biex jipprevjenih milli jiġi assorbit fid-demm. Il-fosforu li jitwaħħal ma' Xoanacyl imbagħad jiġi eliminat mill-ġisem fl-ippurgar.

Pazjenti b'indeboliment kroniku fil-funzjoni tal-kliewi jista' jkollhom livelli aktar baxxi ta' ħadid. Livell baxx ta' ħadid jista' jikkawża anemija (livelli baxxi ta' ċelloli ħomor tad-demm). Xoanacyl jipprovdi ħadid lill-ġisem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xoanacyl

It-trattament għandu jinbeda taht is-superviżjoni tat-tabib tiegħek.

Tihux Xoanacyl

- jekk inti allergiku għall-ferric citrate (bħala kumpless ta' koordinazzjoni) jew għal kwalunkwe ingredjent ieħor ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6);
- jekk għandek marda severa tal-istonku jew tal-musrana;
- jekk għandek emokromatozi, kundizzjoni li tikkawża lill-ġisem biex jassorbi wisq ħadid mill-ikel li tiekol, jew kwalunkwe disturb ieħor assoċjat ma' assorbiment ta' livelli għoljin ta' ħadid.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tiehu Xoanacyl jekk għandek:

- infjammazzjoni tal-imsaren jew fsada fl-istonku (ara sezzjoni 2 “Tihux Xoanacyl”);
- marda severa tal-istonku u tal-musrana li għadha għaddejja (ara sezzjoni 2 “Tihux Xoanacyl”).

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xoanacyl ma għewx studjati fit-tfal u fl-adolexxenti.

Mediċini ohra u Xoanacyl

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

Il-mediċini li għejjin m'għandhomx jittieħdu waqt it-trattament b'Xoanacyl

- mediċini li fihom l-aluminju u li jintużaw biex inaqqsu l-aċidità fl-istonku tieghek: antaċidi bħal aluminium hydroxide;
- mediċini ohra li fihom il-ħadid u li jittieħdu mill-ħalq.

It-tabib tieghek jista' jagħtik parir biex tiehu dawn il-mediċini mill-inqas sagħtejn qabel jew wara Xoanacyl.

- medicina għat-trattament ta' ipotirojdiżmu (nuqqas ta' ormon tat-tirojde): levothyroxine. Id-doża ta' levothyroxine jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata matul it-trattament bi Xoanacyl;
- mediċini antibijotiċi għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi: ciprofloxacin, levofloxacin, doxycycline, cefdinir;
- mediċini għat-trattament tal-marda ta' Parkinson: levodopa, benserazide, entacapone;
- mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja tad-dem: captopril, methyldopa;
- medicina li tintuża għat-trattament tal-artrite rewmatojde, il-marda ta' Wilson, cystinuria, l-avvelenament miċ-ċomb: penicillamine;
- mediċini użati għat-trattament tat-telf tal-għadam u biex jgħinu biex l-għadam jerga' jinbena: alendronate sodium, kalċju;
- mediċini li fihom il-kalċju u l-manjeżju u li jintużaw biex inaqqsu l-aċidità fl-istonku tieghek: antaċidi bħal ossidi, idrossidi jew imluħa tal-manjeżju u l-kalċju.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek għal parir qabel tiehu din il-medicina.

Tqala

Mhux magħruf jekk Xoanacyl għandux xi effett fuq trabi fil-ġuf. Xoanacyl mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qegħdin jużaw kontroll tat-twelid. Jekk tista' tinqabad tqila, għandek tuża l-kontraċettivi matul it-trattament. Jekk tinqabad tqila matul it-trattament, għandek tistaqsi lit-tabib tieghek għal parir.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk Xoanacyl jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Għid lit-tabib tieghek jekk tixtieq tredda' lit-tarbija tieghek meta tuża din il-medicina. It-tabib tieghek ser jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew tastjeni mit-terapija bi Xoanacyl.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xoanacyl m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila tieghek biex issuq u thaddem magni.

Xoanacyl fih sunset yellow FCF (E110) u allura red AC (E129)

Dawn l-eċċipjenti jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif ghandek tiehu Xoanacyl

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk m'intix ċert.

Jista' jkun li ġejt avżat(a) biex issegwi dieta speċjali biex tipprevjeni li l-fosforu fid-demm tieghek jitla' għal livelli għoljin. Jekk dan ikun il-każ, ghandek tkompli ssegwi d-dieta speċjali anke jekk tkun qed tiehu Xoanacyl.

Id-doża massima hija ta' 12-il pillola miksijin b'rita kuljum.

Id-doża tal-bidu rakkomandata hija:

- Jekk m'intix fuq dijalisi: pillola waħda miksija b'rita tliet darbiet kuljum, mal-ikel prinċipali tal-ġurnata jew immedjatement wara;
- Jekk qiegħed/qiegħda fuq dijalisi u ma kontx diġà qed tingħata medicina li tbaxxi l-livelli ta' fosforu tieghek: pillola waħda jew tnejn miksija b'rita tliet darbiet kuljum, mal-ikel prinċipali tal-ġurnata jew immedjatement wara;
- Jekk qiegħed/qiegħda fuq dijalisi u diġà kont qed tiehu medicina li tbaxxi l-livelli ta' fosforu tieghek: 2 pilloli miksijin b'rita tliet darbiet kuljum, mal-ikel prinċipali tal-ġurnata jew immedjatement wara.

It-tabib tieghek jista' jnaqqas jew iżid id-doża tal-bidu skont il-livelli ta' ħadid u fosforu fid-demm tieghek. It-tabib tieghek se jimmonitorja b'mod regolari t-testijiet tad-demm tal-ħadid u l-livelli ta' fosforu tieghek. Dawn it-testijiet tad-demm jistgħu jkunu parti mit-testijiet ta' rutina tieghek għall-marda tal-kliwi tieghek.

Jekk ghandek marda tal-fwied severa, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' pillola waħda miksija b'rita tliet darbiet kuljum.

Metodu ta' kif ghandu jintuza

Ibla' l-pilloli miksijin b'rita shaħ b'tazza ilma. Tomgħodx jew tfarrakx il-pilloli miksijin b'rita minhabba li l-ħadid jista' jikkawża tibdil fil-kulur tal-ħalq u s-snien.

It-tabib tieghek se jgħidlek kemm ghandek tiehu pilloli miksijin b'rita ma' kull ikla.

Jekk tiehu Xoanacyl aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli miksijin b'rita ta' Xoanacyl, ikkuntattja tabib jew ċentru tal-kontroll tal-velenu immedjatement.

Jista' jkun li thossok marid(a) jew ikollok dijarea, uġiġħ addominali, uġiġħ ta' ras, thossok irritat(a) jew ikollok aptit torqod. Jista' jkun meħtieġ li tabib jagħtik trattament biex jitneħħa l-eċċess tal-ħadid minn ġismek.

Jista' jkollok livelli baxxi wisq ta' fosforu fid-demm tieghek. Tabib jista' jwaqqaf it-trattament tieghek b'mod temporanju.

Jekk tinsa tiehu Xoanacyl

Hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu mal-ikel. M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Xoanacyl

Huwa importanti li tkompli tiehu Xoanacyl sakemm it-tabib tieghek jibqa' jordnalek il-medicina.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ġew irrapportati l-effetti sekondarji li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- dijarea
- ippurgar skulurit

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- uġiġħ, skumdità u/jew nefħa fiż-żaqq (addominali)
- dardir
- stitikezza
- indigestjoni (dispepsja)
- gass

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- livelli baxxi ta' fosforu li deheru fir-riżultati tat-testijiet tad-demem
- demem fl-ippurgar
- emorrojdi

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- livelli għoljin ta' ħadid osservati fir-riżultati tat-testijiet tad-demem.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xoanacyl

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-*data* ta' skadenza li tidher fuq il-flixkun u fuq il-kartuna wara "JIS". Id-*data* ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Iżżommx f'temperatura għola minn 30 °C.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Wara li tiftaħ il-flixkun għall-ewwel darba, uża fi żmien xahrejn.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xoanacyl

- Is-sustanza attiva hija l-ferric citrate (bħala kumpless ta' koordinazzjoni). Kull pillola miksiya b'rita fiha 1 g ta' ferric citrate (bħala kumpless ta' koordinazzjoni, li fih 210 mg ta' ferric iron).
- L-ingredjenti l-oħra huma pregelatinised starch u calcium stearate fil-qalba tal-pillola u hypromellose, titanium dioxide (E171), triacetin, sunset yellow FCF (E110), allura red AC (E129) u indigo carmine (E132) fil-kisi b'rita (ara sezzjoni 2 "Xoanacyl fih sunset yellow FCF u allura red AC").

Kif jidher Xoanacyl u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita huma ta' lewn il-hawh, f'forma ovali (b'tul ta' 19 mm, bi ħxuna ta' 7.2 mm u b'wisa' ta' 10 mm), b'“KX52” imnaqqa fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksijin b'rita huma ppakkjati fi fliexken tal-polietilen ta' densità għolja (HDPE) issigillati b'tappijiet tal-polipropilen reżistenti għat-tfal, fojl tal-aluminju ssigillat b'kisja tal-polietilen u żewġ qratas tal-ġell tas-silika inklużi biex jipproteġu l-prodott mill-umdità.

Kull kartuna fiha flixkun wieħed ta' 200 pilloli miksijin b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AVEROA SAS

11 Avenue Paul Verlaine

38100 Grenoble

France

Manifattur

Patheon France

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

France

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>