

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xoanacyl 1 g filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 g ijzer(III)citraat (als coördinatiecomplex, met 210 mg ferri-ijzer).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 0,99 mg zonnegeel FCF (E110) en 0,70 mg allurarood AC (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Perzikkleurige, ovaalvormige tablet (19 mm lang, 7,2 mm dik en 10 mm breed), aan één zijde bedrukt met “KX52”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xoanacyl is geïndiceerd voor de behandeling van gelijktijdig optredend verhoogd serumfosforgehalte en ijzergebrek bij volwassen patiënten met chronische nierziekte (*chronic kidney disease* – CKD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met nieraandoeningen.

Aanvangsdosis

De aanbevolen aanvangsdosis Xoanacyl is:

- voor CKD-patiënten die niet zijn aangewezen op dialyse: 3 g per dag
- voor CKD-patiënten die zijn aangewezen op dialyse en die nog geen fosfaatbinder krijgen: 3-6 g per dag op basis van de ijzerparameters en serumfosforwaarden
- voor op dialyse aangewezen CKD-patiënten die al een fosfaatbinder krijgen en overschakelen op Xoanacyl: 6 g per dag

Xoanacyl moet tijdens of direct na de maaltijd worden ingenomen. De totale dagelijkse dosis moet waar mogelijk gelijk worden verdeeld over de dagelijkse maaltijden, afgerond op de dichtstbijzijnde hele filmomhulde tablet; als de totale dagelijkse dosis niet gelijk verdeeld kan worden, moet het hogere aantal filmomhulde tabletten bij de grootste maaltijd van de dag worden ingenomen.

De werkzaamheid van Xoanacyl is niet onderzocht in klinische studies bij patiënten die zijn aangewezen op dialyse zonder dat gelijktijdige behandeling met intraveneus ijzer en/of een erythropoëse-stimulerend middel (ESA), indien nodig, is toegestaan.

Andere orale ijzertherapie en fosfaatbindende therapie dienen te worden gestaakt bij aanvang van de behandeling met Xoanacyl. Een vermindering of stopzetting van intraveneus ijzer kan ook vereist zijn (zie punt 4.4).

Patiënten die dit geneesmiddel krijgen, moeten zich houden aan een voorgeschreven fosfaatarm dieet.

Dosistitratie

De ijzerparameters (bijv. hemoglobine, serumferritine en transferrineverzadiging [*transferrin saturation*, TSAT] en serumfosforconcentraties moeten binnen 2 tot 4 weken na aanvang of wijziging van de dosis Xoanacyl worden gecontroleerd, en ongeveer om de 2-3 maanden wanneer deze stabiel zijn. De dosis kan met tussenpozen van 2 tot 4 weken naar behoefte met 1 tot 2 filmomhulde tabletten per dag worden verlaagd dan wel tot maximaal 12 filmomhulde tabletten per dag worden verhoogd om de ijzerparameters en de serumfosforwaarden op het aanbevolen streefniveau te handhaven. Er moet rekening worden gehouden met het tweeledige effect van het product om overbehandeling te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor doses hoger dan 9 filmomhulde tabletten per dag bij CKD-patiënten die geen dialyse ondergaan; daarom mogen bij niet op dialyse aangewezen CKD-patiënten geen doses van meer dan 9 filmomhulde tabletten per dag worden gebruikt, tenzij deze patiënten intensiever worden gecontroleerd.

De behandeling dient tijdelijk te worden gestaakt als er hypofosfatemie optreedt of als het serumferritinegehalte hoger is dan 700 ng/ml en/of TSAT hoger dan 40 %. Zodra de hypofosfatemie is afgenomen, kan de behandeling worden hervat op een lager dosisniveau (zie rubriek 4.4).

Als in de loop van de dag een dosis wordt vergeten, moet de patiënt worden geïnstrueerd deze vergeten dosis niet bij de volgende maaltijd in te nemen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.1).

Leverfunctiestoornis

Patiënten met leverinsufficiëntie moeten de behandeling starten op de lagere aanvangsdosis van 3 filmomhulde tabletten per dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Xoanacyl bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt; filmomhulde tabletten mogen niet worden gekauwd of geplet omdat dit verkleuring van de mond en tanden kan veroorzaken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve ernstige gastro-intestinale aandoeningen.
- Hemochromatose en andere ijzerstapelingsziekten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle van ijzerparameters

Bij alle patiënten die dit geneesmiddel krijgen, moeten de parameters voor ijzeropslag in het serum (serumferritine en TSAT) ten minste eenmaal per kwartaal worden gecontroleerd om een toereikend effect te waarborgen en ijzerstapeling te voorkomen, aangezien ijzerstapeling negatieve gevolgen kan hebben voor de gezondheid, zoals een verlaagde botmineraaldichtheid.

De behandeling met Xoanacyl moet tijdelijk worden stopgezet als het serumferritinegehalte hoger is dan 700 ng/ml en/of de transferrinesaturatie (TSAT) hoger is dan 40 %. In deze situatie moet de strategie voor ijzersuppletie (met inbegrip van, indien van toepassing, gelijktijdig intraveneus ijzer) worden herzien.

Gelijktijdige behandeling met intraveneus ijzer en ESA kan nodig zijn, met name bij patiënten die zijn aangewezen op dialyse. De doses dienen zorgvuldig te worden gekozen om een geschikte hemoglobinespiegel te bereiken, rekening houdend met de aanbevolen doelstellingen voor dergelijke producten. De behoefte aan intraveneus ijzer en ESA kan in de loop van de tijd variëren.

De waarden voor serumferritine en TSAT stijgen na intraveneuze toediening van ijzer; daarom moeten bloedmonsters worden afgenomen om de parameters voor ijzeropslag te meten op een moment dat een duidelijk beeld kan worden verkregen van de ijzerstatus van de patiënt na intraveneuze toediening, rekening houdend met het toegediende middel, de toegediende hoeveelheid ijzer en de doseringsfrequentie, maar ten minste 7 dagen na de intraveneuze toediening van ijzer.

Patiënten die met Xoanacyl behandeld worden, mogen niet gelijktijdig worden behandeld met andere orale ijzerpreparaten.

Controle van het serumfosforgehalte

Bij alle patiënten die dit geneesmiddel krijgen, moeten de serumfosforwaarden ten minste driemaandelijks worden gecontroleerd. De behandeling met Xoanacyl moet tijdelijk worden gestaakt als hypofosfatemie optreedt (zie rubriek 4.8).

Patiënten die met Xoanacyl worden behandeld, mogen niet gelijktijdig met andere fosfaatbinders worden behandeld.

Inflammatoire darmziekte en gastro-intestinale bloeding

Xoanacyl is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve ernstige gastro-intestinale aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met actieve, symptomatische inflammatoire darmziekte en recente symptomatische gastro-intestinale bloedingen werden uitgesloten van klinische studies. Xoanacyl mag bij deze patiënten alleen worden gebruikt na zorgvuldige beoordeling van de baten/risico's en controle op gastro-intestinale klachten na aanvang van de behandeling, die dient te worden stopgezet in geval van verergering van de klachten.

Gastro-intestinale stoornissen

Gastro-intestinale klachten zijn als bijwerking gemeld, waaronder ernstige gevallen van diarree, buikpijn en misselijkheid, en het optreden daarvan moet worden gemonitord (zie rubriek 4.8). De behandeling met Xoanacyl moet worden stopgezet bij patiënten met actieve ernstige gastro-intestinale aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 0,99 mg zonnegeel FCF (E110) en 0,70 mg allurarood AC (E129); deze hulpstoffen kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevelen

Aangezien bekend is dat citraat de aluminiumabsorptie verhoogt, moeten verbindingen op basis van aluminium (bijv. antacida die aluminiumhydroxide bevatten) worden vermeden zolang patiënten Xoanacyl gebruiken.

Geneesmiddelen met speciale aanbevelingen voor gelijktijdig gebruik met Xoanacyl

Geneesmiddelen die effect kunnen hebben op de ijzerabsorptie in het maag-darmkanaal

De volgende geneesmiddelen kunnen mogelijk interageren met Xoanacyl en dienen niet tegelijkertijd, maar ten minste 2 uur voor of na Xoanacyl te worden ingenomen:

- calciumsupplementen;
- op calcium gebaseerde en op magnesium gebaseerde antacida (bv. bevattende oxiden, hydroxiden of zouten van magnesium en calcium);

Geneesmiddelen die een interactie kunnen hebben met Xoanacyl

De volgende geneesmiddelen kunnen mogelijk interageren met Xoanacyl en dienen niet tegelijkertijd, maar ten minste 2 uur voor of na Xoanacyl te worden ingenomen:

- levothyroxine (thyroxine). Aangezien bekend is dat preparaten op basis van ijzer de absorptie van levothyroxine verminderen, kan een vermindering van de beschikbaarheid van levothyroxine optreden. De schildklierfunctie moet worden gecontroleerd, met name na initiatie en dosisaanpassingen van Xoanacyl. De dosis levothyroxine moet mogelijk worden aangepast tijdens de behandeling met Xoanacyl;
- bepaalde behandelingen bij de ziekte van Parkinson (levodopa, benserazide, entacapone);
- captopril (angiotensineconverteerbare enzymremmer met sulfhydrylgroep);
- ijzerchelaatvormers (bijv. penicillamine);
- bisfosfonaten (bijv. natriumalendronaat);
- methyldopa (alfa-2-adrenerge receptoragonist);
- bepaalde antibiotica: tetracyclinen (bijv. doxycycline), cefdinir, fluorochinolonen (bijv. ciprofloxacin, levofloxacin). In onderzoeken naar geneesmiddelinteracties bij gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen leidde Xoanacyl tot een verlaging van de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende ciprofloxacin (op basis van het oppervlak onder de curve [AUC]) van ongeveer 45 %. Er werd echter geen interactie waargenomen wanneer Xoanacyl en ciprofloxacin 2 uur na elkaar werden ingenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van ijzer(III)citraat als coördinatiecomplex bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit. Xoanacyl wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex/-metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Xoanacyl moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het potentiële effect van Xoanacyl op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xoanacyl heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij CKD-patiënten die met Xoanacyl werden behandeld, waren diarree en verkleuring van de feces, die bij respectievelijk 20,2 % en 19,5 % van de patiënten optraden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld op basis van klinische onderzoeken bij patiënten met CKD (N=858) worden weergegeven in tabel 1. De bijwerkingen worden vermeld per SOC (systeem/orgaanklasse) en frequentie, van minst voorkomend naar meest voorkomend. De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische onderzoeken waarbij Xoanacyl werd toegediend aan patiënten met CKD.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypofosfatemie	IJzerstapeling
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, verkleurde feces	Pijn/ongemak/opgeblazen gevoel	Rectale bloeding, hemorroïden	

		in de buik, misselijkheid, obstipatie, dyspepsie, flatulentie		
--	--	---	--	--

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-intestinale stoornissen

De meest voorkomende bijwerkingen kwamen voor in de systeem/orgaanklasse Maagdarmsstelselaandoeningen (42,1 %), waaronder ernstige gevallen (2,7 %) en gevallen die leidden tot stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel (5,9 %). Ernstige bijwerkingen in de vorm van gastro-intestinale klachten waren diarree (1,3 %), buikpijn (0,6 %) en misselijkheid (0,1%). Diarree (3,4 %) werd het vaakst gemeld als bijwerking die resulteerde in stopzetting van de behandeling.

IJzerstapeling

Bij gebruik van Xoanacyl zijn verhoogde waarden voor ferritine en TSAT tot boven de veiligheidsdrempels waargenomen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

IJzeroverdosing is gevaarlijk en vereist onmiddellijke aandacht. De symptomen van acute ijzeroverdosing zijn onder andere braken, diarree, buikpijn, geïrriteerdheid en slaperigheid. Als bekend is of vermoed wordt dat iemand per ongeluk of doelbewust een overdosis Xoanacyl heeft ingenomen, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd. Ondersteunende en symptomatische maatregelen die de beste standaard medische zorg weerspiegelen, moeten worden toegepast en het gebruik van een ijzerchelator zoals desferrioxamine moet worden overwogen.

Een overdosis Xoanacyl kan ook hypofosfatemie veroorzaken die tot misselijkheid en hoofdpijn kan leiden, en moet volgens de standaard klinische praktijk worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Alle andere therapeutische middelen; geneesmiddelen voor de behandeling van hyperkaliëmie en hyperfosfatemie, ATC-code: V03AE08

Werkingsmechanisme

Dit geneesmiddel bevat als werkzame stof ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex, dat zodanig is ontworpen dat het een groot oppervlak en een gedefinieerde molaire verhouding tussen ferri-ijzer en citraat heeft. Het grote oppervlak van het ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex beïnvloedt de oplosbaarheid van ferri-ijzer bij fysiologische pH en maakt het mogelijk een deel van het ferri-ijzer te absorberen en ijzer aan de metabole route te leveren.

IJzer(III)citraat-coördinatiecomplex heeft een tweeledig werkingsmechanisme, dat enerzijds is gebaseerd op het leveren van een bron van ferri-ijzer en anderzijds op het verminderen van de fosforabsorptie. Het tweeledige werkingsmechanisme heeft een directe invloed op de vermindering van functioneel actieve intacte fibroblastgroeifactor 23 (iFGF-23).

Na orale toediening wordt oplosbaar ferri-ijzer in het maag-darmkanaal door ijzerreductase gereduceerd van de ferri-vorm naar de ferro-vorm. Na transport door de enterocyten naar de bloedbaan circuleert geoxideerd ferri-ijzer gebonden aan het plasma-eiwit transferrine en kan het worden opgenomen in hemoglobine.

Het niet-geabsorbeerde deel van het complex reageert met voedingsfosfaat in het maag-darmkanaal en precipiteert fosfaat als ijzer(III)citraatfosfaatcomplex. Deze verbinding is onoplosbaar en wordt uitgescheiden in de ontlasting, waardoor de hoeveelheid fosfaat die wordt geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal, afneemt. Door fosfaat in het maag-darmkanaal aan zich te binden en de absorptie ervan te verminderen, verlaagt het ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex de niveaus van serumfosfor. Na de absorptie wordt citraat door de weefsels omgezet in bicarbonaat.

Klinische werkzaamheid

Er zijn drie centrale klinische studies uitgevoerd ter ondersteuning van de werkzaamheid van het ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex bij de behandeling van gelijktijdig optredend ijzergebrek en verhoogd serumfosforgehalte bij volwassen patiënten met chronische nierziekte (CKD). Twee studies werden uitgevoerd onder niet op dialyse aangewezen (NDD) CKD-patiënten en één studie onder wel op dialyse aangewezen (DD) CKD-patiënten.

Studie 1 (KRX-0502-204)

In totaal werden 149 NDD-CKD-proefpersonen met ijzergebreksanemie (hemoglobine $> 9,0$ en $< 12,0$ g/dl [$> 5,6$ en $< 7,5$ mmol/l], serumferritine ≤ 300 ng/ml, transferrinesaturatie [TSAT] ≤ 30 %, serumferritine ≤ 300 ng/ml) en verhoogd serumfosfor (≥ 4 en < 6 mg/dl [$\geq 1,3$ en $< 1,9$ mmol/l]) gerandomiseerd om ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex (N=75) of placebo (N=74) toegediend te krijgen. De aanvangsdosis was 3 filmomhulde tabletten/dag, die werd opgebouwd op basis van het serumfosforgehalte; de maximale dosis was 12 filmomhulde tabletten/dag.

De co-primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren de verandering in TSAT vanaf baseline tot week 12 en de verandering in het serumfosforgehalte vanaf baseline tot week 12. Belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunten waren onder andere de verandering vanaf baseline tot week 12 in serumferritine, hemoglobine en intacte fibroblastgroeifactor 23 (iFGF-23).

Bij de inschrijving voor de studie had 20,3 %, 52,7 % en 25,7 % van de proefpersonen CKD in respectievelijk stadium 3, 4 en 5. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 65,1 jaar (bereik: 21 tot 88 jaar; 56,1 % ≥ 65 jaar), waarbij de meerderheid wit (77,7 %) en vrouwelijk (64,9 %) was. De gemiddelde dagelijkse dosis van het ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex was 5,1 filmomhulde tabletten per dag.

Primaire en secundaire eindpunten met betrekking tot ijzer- en fosforhomeostase zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2: Studie 1 – Samenvatting van de resultaten van primaire en belangrijke secundaire eindpunten

Parameter		Placebo (N=69)	IJzer(III)citraat- coördinatiecomplex (N=72)
Serum-TSAT, %	Baseline Gemiddelde (SD)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	Week 12, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Vershil met placebo (SE)	-	11,3 (1,70)
	95 %-BI voor verschil p-waarde	-	8,0, 14,7 < 0,001 ^a
Serumfosfor, mg/dl [a]	Baseline Gemiddelde (SD)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	Week 12, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Vershil met placebo (SE)	-	-0,5 (0,10)
	95 %-BI voor verschil p-waarde	-	-0,7, -0,3 < 0,001 ^a
Serumferritine, ng/ml	Baseline Gemiddelde (SD)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	Week 12, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Vershil met placebo (SE)	-	77,5 (10,83)
	95 %-BI voor verschil p-waarde	-	56,2, 98,7 < 0,001 ^a
Hemoglobine, g/dl [b]	Baseline Gemiddelde (SD)	10,6 (1,07)	10,5 (0,81)
	Week 12, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-0,2 (0,10)	0,4 (0,10)
	Vershil met placebo (SE)	-	0,6 (0,14)
	95 %-BI voor verschil p-waarde	-	0,4, 0,9 < 0,001 ^a
iFGF-23, pg/ml	Baseline Gemiddelde (SD)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
	Week 12, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
	Vershil met placebo (SE)	-	-125 (52,42)
	95 %-BI voor verschil p-waarde	-	-220, -21,7 0,017 [c]

Voor de primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten werd een sequentiële hiërarchische teststrategie gebruikt.

BI = betrouwbaarheidsinterval; iFGF-23 = intacte fibroblastgroeifactor 23; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout; TSAT = transferrinesaturatie.

[a] de waarden kunnen worden geschat op mmol/l met behulp van een omrekeningsfactor van 0,3229;

[b] de waarden kunnen worden geschat op mmol/l met een conversiefactor van 0,6206; [c] ANCOVA-model met behandeling als vaste waarde en baseline-waarde als covariabele.

Studie 2 (KRX-0502-306)

In de studie werden proefpersonen met NDD-CKD en ijzergebreksanemie (hemoglobine $\geq 9,0$ en $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5,6$ en $\leq 7,1$ mmol/l], serumferritine ≤ 200 ng/ml en TSAT ≤ 25 %) met serumfosfor $\geq 3,5$ mg/dl [$\geq 1,1$ mmol/l] opgenomen. In totaal werden 234 patiënten gerandomiseerd om gedurende 16 weken een ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex (N = 117) of placebo (N = 117) toegediend te krijgen met een aanvangsdosis van 3 filmomhulde tabletten/dag die vervolgens werd opgebouwd op basis van hemoglobineconcentraties met een maximale dosis van 12 filmomhulde tabletten/dag. Tijdens week 16 konden de proefpersonen een verlengingsfase van 8 weken ingaan, waarbij alle proefpersonen bij 3 filmomhulde tabletten/dag een ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex kregen, dat kon worden opgebouwd op basis van de klinische respons.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage hb-responders, gedefinieerd als een proefpersoon met een hemoglobinetoenamen van $\geq 1,0$ g/dl [$0,62$ mmol/l] op enig moment tijdens de placebogecontroleerde fase van 16 weken. De secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten zowel ijzer- als fosforparameters: verandering van baseline tot week 16 in hemoglobine, TSAT, serumferritine, percentage proefpersonen met aanhoudende hemoglobinerespons (gemiddelde verandering $\geq 0,75$ g/dl [$0,47$ mmol/l] gedurende een periode van 4 weken in de placebogecontroleerde fase van 16 weken, mits ook $\geq 1,0$ g/dl [$0,62$ mmol/l] tijdens deze periode werd bereikt) en een verandering in het serumfosforgehalte van baseline tot week 16.

Bij de inschrijving voor de studie had 48,1 %, 42,1 % en 9,9 % van de proefpersonen CKD in respectievelijk stadium 3, 4 en 5. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 65,4 jaar (bereik: 26 tot 93 jaar; 58,8 % ≥ 65 jaar), waarbij de meerderheid wit (68,7 %) en vrouwelijk (63,1 %) was. De gemiddelde dagelijkse dosis van het ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex was 5,0 filmomhulde tabletten per dag.

De primaire en secundaire eindpunten zijn in de onderstaande tabel samengevat.

Tabel 3: Samenvatting van de resultaten van primaire en secundaire eindpunten in studie 2

Parameter		Placebo (N=115)	IJzer(III)citraat- coördinatiecomplex (N=117)
Hemoglobine-responders, %	Tijdens de gerandomiseerde periode		
	% van de proefpersonen	19,1	52,1
	Vershil met placebo (95 %-BI)	-	33,0 (21,4, 44,6)
	p-waarde	-	< 0,001 [c]
Aanhoudende hemoglobine-responders, %	Tijdens de gerandomiseerde periode		
	% van de proefpersonen	14,8	48,7
	Vershil met placebo (95 %-BI)	-	33,9 (22,8, 45,1)
	p-waarde	-	< 0,001 [c]
Hemoglobine, g/dl [a]	Baseline		
	Gemiddelde (SD)	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	Week 16, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Vershil met placebo (SE)	-	0,84 (0,13)
	95 %-BI voor verschil		0,58, 1,10
TSAT, %	Baseline		
	Gemiddelde (SD)	19,6 (6,63)	20,2 (6,43)
	Week 16, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-0,6 (1,37)	17,8 (1,37)
	Vershil met placebo (SE)	-	18,4 (1,94)
	95 %-BI voor verschil		14,6, 22,2
Serumferritine, ng/ml	Baseline		
	Gemiddelde (SD)	81,7 (58,26)	85,9 (55,74)
	Week 16, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-7,7 (9,23)	162,6 (9,00)
	Vershil met placebo (SE)	-	170,3 (12,89)
	95 %-BI voor verschil		144,9, 195,7
Serumfosfor, mg/dl [b]	Baseline		
	Gemiddelde (SD)	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	Week 16, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
	Vershil met placebo (SE)	-	-0,21 (0,09)
	95 %-BI voor verschil		-0,39, -0,03
	p-waarde	-	0,020 [d]

Voor de primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten werd een sequentiële hiërarchische teststrategie gebruikt.

BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout; TSAT = transferrinesaturatie.

[a] waarden kunnen worden geschat op mmol/l met behulp van conversiefactor 0,6206; [b] waarden kunnen worden geschat op mmol/l met behulp van conversiefactor 0,3229 [c] tweezijdige chi-

kwadraat; [d] methode met herhaalde metingen volgens een gemengd model met de termen behandeling, baseline-waarde, week na baseline en behandeling per week na baseline-interacties.

Studie 3 (KRX-0502-304)

Deze studie was een open-label, actief gecontroleerde studie gedurende 52 weken, gevolgd door een placebogecontroleerde fase van 4 weken. Proefpersonen met DD-CKD (hemodialyse 3 keer per week of peritoneale dialyse) met een verhoogd fosforgehalte (serumfosfor $\geq 6,0$ mg/dl [$\geq 1,9$ mmol/l] na wash-out van bestaande fosfaatbinder), ferritine < 1000 ng/ml en TSAT < 50 % deden mee aan de studie. De proefpersonen werden gerandomiseerd (N=441) en kregen ofwel ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex (N=292) ofwel een actieve controle (N=149) in een verhouding van 2:1. De actieve controlegroep kreeg calciumacetaat, sevelameercarbonaat, of een combinatie daarvan, die werd toegediend op basis van de laatst toegediende dosis vóór aanvang van de wash-out of, indien niet dezelfde fosfaatbinder werd toegediend, volgens de voorschrijvende informatie naar keuze van de onderzoeker. De proefpersonen konden intraveneus ijzer en erythropoëtine-stimulerende middelen blijven krijgen, zoals klinisch vereist. Bij baseline was er sprake van respectievelijk 61 % (265/438) en 82 % (359/438) van de onderzoekspopulatie die intraveneus ijzer en erythropoëtine-stimulerende middelen toegediend kregen. Aan de ijzer(III)citraat-coördinatiecomplexgroep werden 6 filmomhulde tabletten/dag toegediend en de dosis werd opgebouwd op basis van het serumfosforgehalte, met een maximale dosis van 12 filmomhulde tabletten/dag. Aan het einde van de 52 weken durende actief gecontroleerde fase werden proefpersonen die ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex hadden gekregen, gerandomiseerd om gedurende nog eens 4 weken ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex toegediend te blijven krijgen of om placebo te krijgen.

De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen met DD-CKD in het onderzoek was 54,4 jaar (bereik: 19 tot 90 jaar; 20,5 % ≥ 65 jaar). De meeste proefpersonen waren Afro-Amerikaans/zwart (53,0 %) en mannelijk (61,2 %). Tijdens de actief gecontroleerde periode van 52 weken was de gemiddelde dagelijkse dosis van het ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex 8,8 filmomhulde tabletten/dag.

Het primaire werkzaamheidseindpunt beoordeelde de verandering in het serumfosforgehalte van baseline tot week 12 voor de groep die ijzer(III)citraat-coördinatiecomplexgroep kreeg toegediend in vergelijking met proefpersonen die sevelameercarbonaat als enig middel kregen in de actieve controlearm (N=78). Het gemiddelde LS (95 %-BI) was -2,03 mg/dl (-2,21, -1,86) in de ijzer(III)citraat-coördinatiecomplexgroep ten opzichte van -2,17 mg/dl (-2,51, -1,84) in de sevelameercarbonaatgroep; met een gemiddelde LS voor het behandelingsverschil van 0,14 mg/dl (95 %-BI voor verschil: -0,24, 0,52). Dit komt ongeveer overeen met gemiddelde dalingen van respectievelijk -0,66 en -0,70 mmol/l in de ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex- en sevelameergroepen (verschil van 0,04 mmol/l).

De secundaire werkzaamheidseindpunten beoordeelden het behandelingseffect van ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex ten opzichte van de actieve controlearm (alle behandelingen) en waren de verandering van baseline tot week 52 in serumferritine, TSAT en het cumulatieve gebruik tot week 52 van intraveneus ijzer en ESA (mediane dagelijkse dosis).

In de placebogecontroleerde fase van 4 weken was er sprake van een stijging van het serumfosforgehalte in de groep die werd overgezet naar placebo (gemiddelde LS [95 %-BI] vanaf de baseline van week 52 naar week 56 van 1,86 mg/dl [1,57, 2,15]) en een aanhoudende afname in de groep die nog steeds werd behandeld met ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex (-0,32 mg/dl [-0,61, -0,03]). Het gemiddelde LS-verschil in behandeling was -2,18 (95 %-BI voor verschil: -2,59, -1,77), wat significant was ($p < 0,0001$).

De resultaten van de secundaire eindpunten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

Tabel 4: Samenvatting van de resultaten van secundaire eindpunten in studie 3

Parameter		Actief controlemiddel (N=146) [a]	IJzer(III)citraat- coördinatiecomplex (N=281)
Serumferritine, ng/ml	Baseline Gemiddelde (SD)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	Week 52, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	LS-verschil met placebo (SE)	-	273,92 (42,57)
	95 %-BI voor verschil p-waarde	- -	190,22, 357,61 < 0,0001 [b]
Serum-TSAT, %	Baseline Gemiddelde (SD)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	Week 52, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	LS-verschil met placebo (SE)	-	9,33 (1,58)
	95 %-BI voor verschil p-waarde	- -	6,22, 12,44 < 0,0001 [b]
Intraveneuze toediening van ijzer, mg/dag	Mediane dagelijkse inname gedurende 52 weken	3,83	1,87
	p-waarde	-	< 0,0001 [c]
Intraveneuze toediening van ESA, eenheden/dag	Mediane dagelijkse inname gedurende 52 weken	993,46	755,80
	p-waarde	-	0,0473 [c]

Voor de primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten werd een sequentiële hiërarchische teststrategie gebruikt.

BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout; TSAT = transferrinesaturatie; ESA = erytropoëtine-stimulerende middelen

[a] omvat calciumacetaat, sevelameercarbonaat of een combinatie daarvan; [b] ANCOVA-model met behandeling als vaste waarde en de baseline van de studie als covariabele; [c] 2-zijdige Wilcoxon Rank Sum-test.

In een post-hocanalyse was er in beide behandelingsarmen over een periode van 52 weken sprake van een daling van het serumhemoglobinegehalte (zie onderstaande tabel), wat minder was in de arm met ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex.

Tabel 5: Samenvatting van de hemoglobineresultaten in studie 3

Parameter		Actief controlemiddel (N=146) [a]	IJzer(III)citraat- coördinatiecomplex (N=281)
Serumhemoglobine, g/dl [b]	Baseline Gemiddelde (SD)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	Week 52, verandering ten opzichte van baseline		
	Gemiddelde LS (SE)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	LS-verschil met placebo (SE)	-	0,30 (0,14)
	95 %-BI voor verschil p-waarde	- -	0,02, 0,57 0,034 [c]

BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout

[a] omvat calciumacetaat, sevelameercarbonaat of een combinatie daarvan; [b] de waarden kunnen worden geschat op mmol/l met behulp van een conversiefactor van 0,6206; [c] ANCOVA-model met behandeling als vaste waarde en de baseline van de studie als covariabele

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van ijzergebreksanemie bij chronische nierziekte (CKD) met een verhoogd serumfosforgehalte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen formele farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

Na orale toediening wordt oplosbaar ferri-ijzer in het maag-darmkanaal door ijzerreductase gereduceerd van de ferri-vorm naar de ferro-vorm. Na transport door de enterocyten naar de bloedbaan circuleert geoxideerd ferri-ijzer gebonden aan het plasma-eiwit transferrine. Het middel wordt voornamelijk gedistribueerd naar de lever, de milt en het beenmerg en wordt gebruikt door opname in rode bloedcellen.

Niet-geabsorbeerd ijzer van ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex interageert met fosfaat in het maag-darmkanaal en vormt zo een ijzer(III)citraatfosfaatcomplex, een onoplosbaar complex dat in de ontlasting wordt uitgescheiden.

Na de absorptie wordt citraat door de weefsels omgezet in bicarbonaat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het doelorgaan voor primaire toxiciteit van het ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex bij onderzoek naar orale toxiciteit bij herhaalde toediening bij ratten en honden is het maag-darmkanaal. Bruine pigmentatie als teken van ijzerstapeling die tot leverschade leidt, werd waargenomen bij met ijzer(III)citraat behandelde honden, de meest gevoelige diersoort, in een 42 weken durende studie. De veiligheidsmarge op het niveau zonder waarneembaar schadelijk effect (*no observed adverse effect level*, NOAEL) bij de voor mensen voorgestelde maximale therapeutische dosis van 200 mg/kg (12 g/dag) is 1,1 gebaseerd op lichaamsoppervlak.

Ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex was niet mutageen in de bacteriële reverse-mutatietest (Ames-test) en niet clastogeen in de test op chromosomale afwijkingen in fibroblasten van Chinese hamsters.

Uit gegevens van carcinogeniciteitsonderzoeken is gebleken dat ijzerverbindingen en citroenzuur niet carcinogeen zijn bij muizen en ratten wanneer ze intramusculair of subcutaan worden toegediend.

Het potentieel van ijzer(III)citraat-coördinatiecomplex om het voortplantingsvermogen te verminderen of foetale misvorming te veroorzaken is niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Gepregelatineerd zetmeel
Calciumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Triacetine
Zonnegeel FCF (E110)
Allurarood AC (E129)
Indigokarmijn (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 2 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30 °C.
Houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE), afgesloten met moeilijk door kinderen te openen schroefdoppen van polypropyleen, een hitteverzegeld aluminiumfolie met een polyethyleenvoering en twee silicagel-zakjes.
Elke fles bevat 200 filmomhulde tabletten en is verpakt in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1923/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xoanacyl 1 g filmomhulde tabletten
ijzer(III)citraat (als coördinatiecomplex)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1 g ijzer(III)citraat (als coördinatiecomplex, met 210 mg ferri-ijzer).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF (E110) en allurarood AC (E129). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt. Niet kauwen of pletten.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30 °C.

Houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1923/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xoanacyl

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xoanacyl 1 g filmomhulde tabletten
IJzer(III)citraat (als coördinatiecomplex)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1 g ijzer(III)citraat (als coördinatiecomplex, met 210 mg ferri-ijzer).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF (E110) en allurarood AC (E129). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt. Niet kauwen of pletten.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 2 maanden

Datum van opening: __/__/__

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30 °C.

Houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1923/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xoanacyl 1 g filmomhulde tabletten ijzer(III)citraat (als coördinatiecomplex)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xoanacyl en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xoanacyl en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xoanacyl is een geneesmiddel dat werkt door fosfor te binden en dat ijzer bevat. Het middel wordt gebruikt bij volwassenen bij wie de nieren niet goed werken en die veel fosfor in het bloed hebben en een ijzergebrek hebben.

Patiënten, bij wie de nieren al lange tijd niet goed werken, zijn niet in staat om fosfor op een goede manier uit hun lichaam te verwijderen. Dit kan leiden tot een hoog fosforgehalte in het bloed, wat kan leiden tot een ophoping van calcium in weefsels (calcificatie), dit geeft problemen zoals rode ogen, jeukende huid en botpijn.

Fosfor is in veel eten aanwezig. Xoanacyl hecht zich in het spijsverteringskanaal (maag en darmen) aan fosfor uit het voedsel om te voorkomen dat het in het bloed wordt opgenomen. Fosfor gehecht aan Xoanacyl wordt vervolgens door het lichaam uitgescheiden via de ontlasting.

Patiënten met een chronische verminderde nierfunctie kunnen lagere ijzerconcentraties hebben. Een laag ijzergehalte kan anemie (bloedarmoede) veroorzaken. Xoanacyl levert ijzer aan het lichaam.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De behandeling moet onder toezicht van uw arts worden gestart.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch bent voor ijzer(III)citraat (als coördinatiecomplex) of voor een van de andere stoffen van dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- als u een ernstige maag- of darmziekte heeft;
- als u hemochromatose heeft. Dit is een ziekte waardoor het lichaam te veel ijzer opneemt uit het voedsel dat u eet, of als u een andere aandoening heeft die samengaat met het opnemen van hoge ijzergehalten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als het volgende op u van toepassing is:

- darmontsteking of maagbloeding (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’);
- ernstige maag- en darmziekte die niet overgaat (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’);

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en de werkzaamheid van Xoanacyl zijn niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xoanacyl nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

De volgende geneesmiddelen mogen niet worden ingenomen tijdens de behandeling met Xoanacyl:

- geneesmiddelen die aluminium bevatten en die worden gebruikt om uw maag minder zuur te maken: antacida zoals aluminiumhydroxide;
- andere geneesmiddelen die ijzer bevatten en die via de mond worden ingenomen.

Uw arts kan u adviseren deze geneesmiddelen ten minste 2 uur voor of na Xoanacyl in te nemen:

- een geneesmiddel voor de behandeling van hypothyreoïdie (te weinig schildklierhormoon): levothyroxine. De dosis levothyroxine moet tijdens de behandeling met Xoanacyl mogelijk worden aangepast;
- antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties: ciprofloxacine, levofloxacine, doxycycline, cefdinir;
- geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson: levodopa, benserazide, entacapone;
- geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk: captopril, methyldopa;
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis, ziekte van Wilson, cystinurie, loodvergiftiging: penicillamine;
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van botverlies en die helpen het bot weer op te bouwen: natriumalendronaat, calcium;
- geneesmiddelen die calcium en magnesium bevatten en die worden gebruikt om de zuurgraad in uw maag te verminderen: antacida zoals oxiden, hydroxiden of zouten van magnesium en calcium.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het is niet bekend of Xoanacyl een invloed heeft op het ongeboren kind. Xoanacyl wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen gebruik maken van middelen die ervoor zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptiemiddelen). Als u zwanger kunt worden, moet u tijdens de behandeling anticonceptiemiddelen gebruiken. Vraag uw arts om advies als u zwanger wordt tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Xoanacyl in de moedermelk terechtkomt. Als u borstvoeding wilt geven terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, vertel dat dan aan uw arts. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of om te stoppen met de behandeling met Xoanacyl.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xoanacyl heeft geen of maar een hele kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Xoanacyl bevat zonnegeel FCF (E110) en allurarood AC (E129)

Deze hulpstoffen kunnen allergische reacties veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik?

Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Mogelijk heeft u het advies gekregen een speciaal dieet te volgen om te voorkomen dat het fosforgehalte in uw bloed sterk stijgt. Geldt dit voor u? Dan moet u het speciale dieet ook blijven volgen terwijl u Xoanacyl gebruikt.

De maximale dosis is 12 filmomhulde tabletten per dag.

De aanbevolen startdosis is:

- Als u geen dialyse ondergaat: 1 filmomhulde tablet 3 keer per dag, tijdens of direct na de dagelijkse hoofdmaaltijden;
- Als u dialyse ondergaat en u nog geen geneesmiddel heeft gekregen om uw fosforgehalte te verlagen: 1 of 2 filmomhulde tabletten 3 keer per dag, tijdens of direct na de dagelijkse hoofdmaaltijden;
- Als u dialyse ondergaat en u al een geneesmiddel gebruikt om uw fosforgehalte te verlagen: 2 filmomhulde tabletten driemaal per dag, tijdens of direct na de dagelijkse hoofdmaaltijden.

Uw arts kan de aanvangsdosis verlagen of verhogen afhankelijk van het ijzer- en fosforgehalte in uw bloed. Uw arts zal uw ijzerwaarden in het bloed en uw fosforwaarden regelmatig controleren. Deze bloedtests kunnen deel uitmaken van de routinetests voor uw nierziekte.

Indien u een ernstige leverziekte heeft, is de aanbevolen aanvangsdosis 1 filmomhulde tablet driemaal per dag.

Gebruiksaanwijzing

Slik de filmomhulde tabletten in hun geheel door met een glas water. De filmomhulde tabletten niet kauwen of pletten omdat ijzer de mond en tanden kan verkleuren.

Uw arts zal u vertellen hoeveel filmomhulde tabletten u bij elke maaltijd moet innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel filmomhulde tabletten Xoanacyl heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC).

U kunt last hebben van: misselijk zijn of diarree, buikpijn, hoofdpijn, geïrriteerd zijn of slaperig zijn. Het kan zijn dat een arts u een behandeling moet geven om het teveel aan ijzer uit uw lichaam te verwijderen.

Mogelijk heeft u te weinig fosfor in uw bloed. Een arts kan uw behandeling tijdelijk stopzetten.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de volgende dosis in op het voor u gebruikelijke tijdstip bij een maaltijd. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk dat u Xoanacyl blijft innemen zolang uw arts het middel voorschrijft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree
- verkleurde ontlasting

Vaak optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- pijn, ongemak en/of zwelling van de buik
- misselijk zijn
- verstopping
- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (indigestie/dyspepsie)
- winderigheid (flatulentie)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- lage fosforwaarden waargenomen in resultaten van bloedonderzoek
- bloed in de ontlasting;
- aambeien

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hoog ijzergehalte waargenomen in de resultaten van bloedonderzoek.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na “EXP”.

Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet bewaren boven 30 °C.

Houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

Na de eerste opening van de fles binnen 2 maanden gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is ijzer(III)citraat (als coördinatiecomplex). Elke filmomhulde tablet bevat 1 g ijzer(III)citraat (als coördinatiecomplex, met 210 mg ferri-ijzer).

- De andere stoffen zijn gepregelatineerd zetmeel en calciumstearaat in de kerntablet en hypromellose, titaandioxide (E171), triacetine, zonnegeel FCF (E110), allurarood AC (E129) en indigokarmijn (E132) in de filmomhulling (zie rubriek 2 “Xoanacyl bevat zonnegeel FCF en allurarood AC”).

Hoe ziet Xoanacyl eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn perzikkleurig, ovaalvormig (19 mm lang, 7,2 mm dik en 10 mm breed) en aan één zijde bedrukt met “KX52”.

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in flessen van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) die zijn afgesloten met moeilijk door kinderen te openen doppen van polypropyleen, een verzegeld aluminiumfolie met een polyethyleenvoering en twee sachets met silicagel die zijn toegevoegd om het product tegen vocht te beschermen.

Elke kartonnen doos bevat 1 fles met 200 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AVEROA SAS

11 Avenue Paul Verlaine

38100 Grenoble

Frankrijk

Fabrikant

Patheon France

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>