

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xoanacyl 1 g tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 1 g żelaza cytrynianu [w postaci kompleksu koordynacyjnego, zawierającego 210 mg żelaza(III)].

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 0,99 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) oraz 0,70 mg czerwieni Allura AC (E129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

W kolorze brzoskwiniowym, o owalnym kształcie (o długości 19 mm, grubości 7,2 mm i szerokości 10 mm) z wytłoczonym napisem „KX52” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xoanacyl jest wskazany w leczeniu jednoczesnego podwyższonego stężenia fosforu i niedoboru żelaza w surowicy u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Xoanacyl to:

- niedializowani pacjenci z PChN: 3 g na dobę;
- dializowani pacjenci z PChN, którzy nie otrzymują już substancji wiążącej fosforany: 3–6 g na dobę na podstawie parametrów żelaza i stężenia fosforu w surowicy;
- dializowani pacjenci z PChN, którzy otrzymują już substancję wiążącą fosforany i przechodzą na produkt leczniczy Xoanacyl: 6 g na dobę.

Produkt leczniczy Xoanacyl należy przyjmować podczas posiłku lub bezpośrednio po nim. Całkowitą dawkę dobową należy w miarę możliwości podzielić równo na poszczególne posiłki w ciągu dnia, w zaokrągleniu do najbliższej całej tabletki powlekanej. Jeśli całkowitej dawki dobowej nie można podzielić równo, większą liczbę tabletek powlekanych należy przyjąć podczas największego posiłku w ciągu dnia.

Skuteczność produktu leczniczego Xoanacyl nie była badana w badaniach klinicznych u pacjentów dializowanych, bez możliwości jednoczesnego dożylnego podawania żelaza i (lub) produktu stymulującego erytropoezę (ESA), w zależności od potrzeb.

W przypadku rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Xoanacyl należy przerwać wszelkie inne formy podawania żelaza i substancji wiążących fosforany drogą doustną. Konieczne może być również zmniejszenie lub zaprzestanie dożylnego podawania żelaza (patrz punkt 4.4).

Pacjenci otrzymujący ten produkt leczniczy powinni przestrzegać zalecanej diety ubogiej w fosforany.

Zwiększanie dawki

Parametry żelaza (np. hemoglobina, stężenie ferrytyny w surowicy i wysycenie transferyny (TfS) oraz stężenie fosforu w surowicy należy monitorować przez 2–4 tygodnie od rozpoczęcia stosowania lub zmiany dawki produktu leczniczego Xoanacyl oraz co około 2–3 miesiące w przypadku ustabilizowania się. Dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć o 1 do 2 tabletek powlekanych na dobę w odstępach 2–4 tygodni, w zależności od potrzeb, w celu utrzymania parametrów żelaza i fosforu w surowicy na zalecanym poziomie docelowym, maksymalnie do 12 tabletek powlekanych na dobę. Należy wziąć pod uwagę podwójne działanie produktu, aby uniknąć zbędnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dawek wyższych niż 9 tabletek powlekanych na dobę u pacjentów z PChN niepoddawanych dializie. W związku z tym u niedializowanych pacjentów z PChN nie należy stosować dawek wyższych niż 9 tabletek powlekanych na dobę, a jeśli już do tego dojdzie, należy zintensyfikować monitorowanie pacjenta.

Leczenie należy czasowo przerwać, jeśli rozwinie się hipofosfatemia lub jeśli stężenie ferrytyny w surowicy przekroczy 700 ng/ml i (lub) stężenie TfS przekroczy 40%. Po powrocie do prawidłowych wartości leczenie można wznowić z niższym poziomem dawki (patrz punkt 4.4).

Pacjentów należy poinformować, że w przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego w ciągu dnia, nie należy przyjmować pominiętej dawki podczas następnego posiłku.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 5.1).

Upośledzenie czynności wątroby

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby powinni rozpoczynać leczenie od niższej dawki początkowej, tj. 3 tabletek powlekanych na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xoanacyl u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy połykać w całości. Tabletek powlekanych nie wolno żuć ani rozgniatać, ponieważ może to spowodować odbarwienie jamy ustnej i zębów.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- czynne ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe;
- hemochromatoza i wszelkie inne zaburzenia gromadzenia się żelaza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie parametrów żelaza

U wszystkich pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy należy co najmniej raz na kwartał monitorować parametry magazynowania żelaza w surowicy (stężenie ferrytyny w surowicy i TfS), aby zapewnić wystarczające działanie i uniknąć przeciążenia żelazem, które może mieć negatywne skutki dla zdrowia, takie jak zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

Jeżeli stężenie ferrytyny w surowicy przekracza 700 ng/ml lub TfS przekracza 40%, należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Xoanacyl. W tej sytuacji należy zweryfikować strategię suplementacji żelazem (w tym, w stosownych przypadkach, jednoczesnego dożylnego podawania żelaza).

Może być konieczne jednoczesne dożylne podawanie żelaza i czynników stymulujących erytropoezę, zwłaszcza u pacjentów dializowanych. Dawki należy dobierać ostrożnie, aby osiągnąć odpowiedni poziom hemoglobiny, biorąc pod uwagę zalecane dla tego typu produktów wartości docelowe. Zapotrzebowanie na dożylne podawanie żelaza i czynników stymulujących erytropoezę może zmieniać się w czasie.

Stężenie ferrytyny w surowicy i poziom TfS wzrastają po dożylnym podaniu żelaza, dlatego próbki krwi do pomiaru parametrów magazynowania żelaza należy pobierać w odpowiednim czasie, biorąc pod uwagę stan żelaza u pacjenta po dożylnym podaniu żelaza oraz zastosowany produkt, ilość podanego żelaza i częstotliwość dawkowania, ale nie wcześniej niż 7 dni po dożylnym podaniu żelaza.

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Xoanacyl nie powinni jednocześnie stosować innych doustnych produktów żelaza.

Monitorowanie stężenia fosforu w surowicy

U wszystkich pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy należy co najmniej raz na kwartał kontrolować stężenie fosforu w surowicy. Stosowanie produktu leczniczego Xoanacyl należy tymczasowo przerwać, jeśli rozwinie się hipofosfatemia (patrz punkt 4.8).

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Xoanacyl nie powinni jednocześnie stosować innych substancji wiążących fosforany.

Nieswoiste zapalenie jelit i krwawienie z przewodu pokarmowego

Stosowanie produktu leczniczego Xoanacyl u pacjentów z czynnymi ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z czynnym, objawowym nieswoistym zapaleniem jelit oraz z niedawnym objawowym krwawieniem z przewodu pokarmowego. U tych pacjentów produkt leczniczy Xoanacyl należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści do ryzyka, a po rozpoczęciu leczenia należy monitorować objawy żołądkowo-jelitowe i odstawić produkt w przypadku ich zaostżenia.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zgłaszano działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, w tym ciężkie przypadki biegunki, bóle brzucha i nudności. Należy monitorować ich występowanie (patrz punkt 4.8).

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xoanacyl u pacjentów z czynnymi ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkowa powlekana zawiera 0,99 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) oraz 0,70 mg czerwieni Allura AC (E129), które mogą powodować reakcję alergiczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Ponieważ wiadomo, że cytrynian zwiększa wchłanianie glinu, podczas przyjmowania produktu leczniczego Xoanacyl należy unikać związków na bazie glinu (np. leków zobojętniających kwas żołądkowy zawierających wodorotlenek glinu).

Produkty lecznicze ze specjalnymi zaleceniami dotyczącymi jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Xoanacyl

Produkty lecznicze, które mogą wpływać na wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym

Następujące produkty lecznicze mogą wchodzić w interakcje z produktem Xoanacyl i nie powinny być przyjmowane w tym samym czasie, ale co najmniej 2 godziny przed przyjęciem produktu leczniczego Xoanacyl lub 2 godziny po jego przyjęciu:

- suplementy wapnia;
- leki zobojętniające kwas żołądkowy na bazie wapnia i magnezu (np. zawierające tlenki, wodorotlenki lub sole magnezu i wapnia).

Produkty lecznicze, które mogą wchodzić w interakcje z produktem leczniczym Xoanacyl

Następujące produkty lecznicze mogą wchodzić w interakcje z produktem Xoanacyl i nie powinny być przyjmowane w tym samym czasie, ale co najmniej 2 godziny przed przyjęciem produktu leczniczego Xoanacyl lub 2 godziny po jego przyjęciu:

- lewotyroksyna (tyroksyny). Ponieważ wiadomo, że produkty zawierające żelazo zmniejszają wchłanianie lewotyroksyny, może wystąpić zmniejszony poziom lewotyroksyny. Należy monitorować czynność tarczycy, w szczególności po rozpoczęciu i dostosowaniu dawki produktu leczniczego Xoanacyl. W trakcie stosowania produktu leczniczego Xoanacyl może być konieczne dostosowanie dawki lewotyroksyny;
- niektóre leki stosowane w chorobie Parkinsona (lewodopa, benserazyd, entakapon);
- kaptopryl (inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny z grupą sulfhydrylową);
- środki chelatujące żelazo (np. penicylamina);
- bisfosfoniany (np. alendronian sodu);
- metylodopa (agonista receptora alfa-2-adrenergicznego);
- niektóre antybiotyki: tetracykliny (np. doksycyklina), cefdynir, fluorochinolony (np. cyprofloksacyna, lewofloksacyna). W badaniach interakcji z innymi lekami u zdrowych mężczyzn i kobiet produkt leczniczy Xoanacyl zmniejszał biodostępność jednocześnie podawanej cyprofloksacyny (mierzonej polem pod krzywą [AUC]) o około 45%). Nie stwierdzono jednak interakcji, gdy produkt leczniczy Xoanacyl i cyprofloksacyna były przyjmowane w odstępie 2 godzin.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na rozrodczość są niewystarczające. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xoanacyl w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kompleks koordynacyjny i (lub) metabolity cytrynianu żelaza są wydzielane do pokarmu kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać lub wstrzymać podawanie produktu leczniczego Xoanacyl, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat potencjalnego wpływu produktu leczniczego Xoanacyl na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xoanacyl nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z PChN stosujących produkt leczniczy Xoanacyl były biegunka i odbarwienie stolca, które występowały odpowiednio u 20,2% i 19,5% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane na podstawie badań klinicznych z udziałem pacjentów z PChN (N=858) przedstawiono w tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono z podziałem na klasy układów i narządów (SOC) i częstość występowania. Najczęstsze działania niepożądane podano jako pierwsze. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według nasilenia w porządku malejącym.

Tabela 1: Działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych, w których produkt leczniczy Xoanacyl podawano pacjentom z PChN.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipofosfatemia	Nadmiar żelaza

Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, odbarwienie stolca	Ból brzucha, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wzdęcia, nudności, zaparcia, niestrawność, gazy	Hematochezja, hemoroidy	
----------------------------	------------------------------	---	-------------------------	--

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Najczęstsze zdarzenia niepożądane należały do klasy SOC „Zaburzenia żołądka i jelit” (42,1%), w tym przypadki ciężkie (2,7%) i przypadki prowadzące do przerwania leczenia (5,9%). Ciężkie niepożądane działania żołądkowo-jelitowe to: biegunka (1,3%), ból brzucha (0,6%) i nudności (0,1%). Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia były najczęściej zgłaszane z powodu biegunki (3,4%).

Nadmiar żelaza

W przypadku stosowania produktu leczniczego Xoanacyl obserwowano zwiększenie stężenia ferrytyny i TfS powyżej progów bezpieczeństwa (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie żelaza jest niebezpieczne i wymaga natychmiastowej pomocy. Do objawów ostrego przedawkowania żelaza należą wymioty, biegunka, ból brzucha, drażliwość oraz senność. Jeśli wiadomo lub podejrzewa się, że ktoś przypadkowo lub celowo połknął większą niż zalecaną dawkę produktu leczniczego Xoanacyl, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Należy zastosować leczenie wspomagające i objawowe, zgodnie z najlepszymi standardami opieki medycznej, oraz rozważyć zastosowanie produktu chelatującego żelazo, np. deferoksaminy.

Przedawkowanie produktu leczniczego Xoanacyl może również spowodować hipofosfatemię, która może prowadzić do nudności i bólu głowy i powinna być leczona zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wszystkie inne produkty lecznicze; produkty stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii, kod ATC: V03AE08

Mechanizm działania

Ten produkt leczniczy zawiera kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza jako substancję czynną, specjalnie zaprojektowaną w taki sposób, aby cechowała się dużą powierzchnią oraz określonym stosunkiem molowym żelaza(III) do cytrynianu. Duża powierzchnia kompleksu koordynacyjnego

cytrynianu żelaza wpływa na rozpuszczalność żelaza(III) przy fizjologicznym pH i umożliwia wchłanianie części żelaza(III) i dostarczanie żelaza do szlaku metabolicznego.

Kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza ma podwójny mechanizm działania – jeden z nich jest związany z dostarczeniem źródła żelaza(III), a drugi jest związany ze zmniejszeniem wchłaniania fosforu. Podwójny mechanizm działania skutkuje bezpośrednim wpływem na zmniejszenie funkcjonalnie aktywnego czynnika wzrostu fibroblastów 23 o pełnych cząsteczkach (ang. *intact fibroblast growth factor 23*, iFGF-23).

Po podaniu doustnym rozpuszczalne żelazo(III) ulega redukcji z żelaza(III) do formy żelaza(II) poprzez reduktazę żelaza w przewodzie pokarmowym. Po przetransportowaniu przez enterocyty do krwi, utlenione żelazo(III) krąży związane z białkiem osocza – transferyną – i może zostać włączone do hemoglobiny.

Część kompleksu, która nie uległa wchłonięciu, reaguje w przewodzie pokarmowym z fosforanem zawartym w diecie i wytrąca fosforan w postaci kompleksu fosforanu cytrynianu żelaza. Związek ten jest nierozpuszczalny i zostaje wydalony ze stolcem, co zmniejsza ilość fosforanu wchłanianego z przewodu pokarmowego. Poprzez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym i zmniejszanie ich wchłaniania, kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza obniża stężenie fosforu w surowicy. Po wchłonięciu cytrynian zostaje przekształcony w tkankach do wodorowęglanu.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono trzy główne badania kliniczne w celu potwierdzenia skuteczności kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza w leczeniu współistniejącego niedoboru żelaza i podwyższonego stężenia fosforu w surowicy u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Dwa badania przeprowadzono u niedializowanych pacjentów z PChN, a jedno u dializowanych pacjentów z PChN.

Badanie 1 (KRX-0502-204)

Łącznie 149 niedializowanych pacjentów z PChN z niedokrwistością z niedoboru żelaza (hemoglobina $> 9,0$ i $< 12,0$ g/dl [$> 5,6$ i $< 7,5$ mmol/l], ferrytyna w surowicy ≤ 300 ng/ml, wysycenie transferyny [TfS] $\leq 30\%$, ferrytyna w surowicy ≤ 300 ng/ml) oraz podwyższonym stężeniem fosforu w surowicy (≥ 4 i < 6 mg/dl [$\geq 1,3$ i $< 1,9$ mmol/l]) randomizowano albo do grupy otrzymującej kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza (N=75) albo do grupy otrzymującej placebo (N=74). Dawka początkowa wynosiła 3 tabletki powlekane na dobę i stopniowo zwiększano dawkę na podstawie stężenia fosforu w surowicy. Maksymalna dawka wynosiła 12 tabletek powlekanych na dobę.

Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana wartości TfS od punktu wyjściowego do 12. tygodnia i zmiana stężenia fosforu w surowicy od punktu wyjściowego do 12. tygodnia. Kluczowym drugorzędnym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana stężenia ferrytyny, hemoglobiny i intact iFGF-23 w surowicy od punktu wyjściowego do 12. tygodnia.

W momencie włączenia do badania 20,3%, 52,7% i 25,7% pacjentów miało odpowiednio 3., 4. i 5. stadium PChN. Średni wiek pacjentów wynosił 65,1 roku (zakres od 21 do 88 lat; 56,1% ≥ 65 lat), większość z nich rasy białej (77,7%) i płci żeńskiej (64,9%). Średnia dobowa dawka kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza wynosiła 5,1 tabletki powlekanej na dobę.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe odnoszące się do homeostazy żelaza i fosforu podsumowano w tabeli 2.

Tabela 2: Badanie 1 – Podsumowanie wyników z pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych

Parametr		Placebo (N=69)	Kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza (N=72)
TfS w surowicy, %	Wartość wyjściowa,		
	Średnia (SD)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	Tydzień 12., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Różnica w stosunku do placebo (SE)	-	11,3 (1,70)
	95% CI dla różnicy		8,0, 14,7
	Wartość p	-	< 0,001 ^a
Fosfor w surowicy, mg/dl [a]	Wartość wyjściowa,		
	Średnia (SD)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	Tydzień 12., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Różnica w stosunku do placebo (SE)	-	-0,5 (0,10)
	95% CI dla różnicy		-0,7, -0,3
	Wartość p	-	< 0,001 ^a
Ferrytyna w surowicy, ng/ml	Wartość wyjściowa		
	Średnia (SD)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	Tydzień 12., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Różnica w stosunku do placebo (SE)	-	77,5 (10,83)
	95% CI dla różnicy		56,2, 98,7
	Wartość p	-	< 0,001 ^a
Hemoglobina, g/dl [b]	Wartość wyjściowa		
	Średnia (SD)	10,6 (1,07)	10,5 (0,81)
	Tydzień 12., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-0,2 (0,10)	0,4 (0,10)
	Różnica w stosunku do placebo (SE)	-	0,6 (0,14)
	95% CI różnicy w porównaniu z placebo		0,4, 0,9
	Wartość p	-	< 0,001 ^a
iFGF-23, pg/ml	Wartość wyjściowa		

Średnia (SD)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
Tydzień 12., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
Różnica w stosunku do placebo (SE)	-	-125 (52,42)
95% CI dla różnicy		-220, -21,7
Wartość p	-	0,017 [c]

Do oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności zastosowano strategię sekwencyjnego testowania hierarchicznego.

CI = przedział ufności; iFGF-23 = intact czynnik wzrostu fibroblastów 23; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; TfS = wysycenie transferyny.

[a] wartości można oszacować do mmol/l, stosując współczynnik konwersji równy 0,3229; [b] wartości można oszacować do mmol/l, stosując współczynnik konwersji równy 0,6206; [c] model ANCOVA, w którym leczenie stanowi efekt stały, a wartość wyjściowa stanowi współzmienną.

Badanie 2 (KRX-0502-306)

Do badania włączono niedializowanych pacjentów z PChN z niedokrwistością z niedoboru żelaza (hemoglobina $\geq 9,0$ i $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5,6$ i $\leq 7,1$ mmol/l], stężenie ferrytyny w surowicy ≤ 200 ng/ml i TfS $\leq 25\%$) z fosforem w surowicy $\geq 3,5$ mg/dl [$\geq 1,1$ mmol/l]. Łącznie 234 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej albo kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza (N=117) albo placebo (N=117) przez 16 tygodni, przy czym dawka początkowa wynosiła 3 tabletki powlekane na dobę, a następnie była zwiększana w zależności od stężenia hemoglobiny, do dawki maksymalnej wynoszącej 12 tabletek powlekanych na dobę. W 16. tygodniu pacjenci mogli rozpocząć 8-tygodniową fazę przedłużoną, w której wszyscy pacjenci otrzymywali kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza w dawce 3 tabletek powlekanych na dobę, którą można było zwiększyć w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Pierwszorzędom punktem końcowym w ocenie skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź hemoglobiny, zdefiniowanych jako osoba, u której w dowolnym momencie 16-tygodniowej fazy z kontrolą za pomocą placebo odnotowano wzrost o $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l].

Drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności obejmowały zarówno parametry związane z żelazem, jak i fosforem: zmiana od wartości wyjściowej do 16. tygodnia dla stężenia hemoglobiny, TfS, ferrytyny w surowicy, odsetka pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią hemoglobiny (średnia zmiana $\geq 0,75$ g/dl [0,47 mmol/l] w dowolnym 4-tygodniowym okresie w trakcie 16-tygodniowej fazy z kontrolą za pomocą placebo, pod warunkiem, że w tym okresie uzyskano również $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l]) oraz zmiana od wartości wyjściowej do 16. tygodnia dla stężenia fosforu w surowicy.

W momencie włączenia do badania 48,1%, 42,1% i 9,9% pacjentów miało odpowiednio 3., 4. i 5. stadium PChN. Średni wiek pacjentów wynosił 65,4 roku (zakres od 26 do 93 lat; 58,8% ≥ 65 lat), większość z nich rasy białej (68,7%) i płci żeńskiej (63,1%). Średnia dobową dawką kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza wynosiła 5,0 tabletek powlekanych na dobę.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3: Podsumowanie wyników z pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu 2

Parametr		Placebo (N=115)	Kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza (N=117)
Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź hemoglobiny, %	W okresie randomizowanym		
	% pacjentów	19,1	52,1
	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)	-	33,0 (21,4, 44,6)
	Wartość p	-	< 0,001 [c]
Pacjenci, u których utrzymując się odpowiedź hemoglobiny, %	W okresie randomizowanym		
	% pacjentów	14,8	48,7
	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)	-	33,9 (22,8, 45,1)
	Wartość p	-	< 0,001 [c]
Hemoglobina, g/dl [a]	Wartość wyjściowa		
	Średnia (SD)	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	Tydzień 16., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Różnica w stosunku do placebo (SE)	-	0,84 (0,13)
	95% CI dla różnicy	-	0,58, 1,10
	Wartość p	-	< 0,001 [d]
TfS, %	Wartość wyjściowa		
	Średnia (SD)	19,6 (6,63)	20,2 (6,43)
	Tydzień 16., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-0,6 (1,37)	17,8 (1,37)
	Różnica w stosunku do placebo (SE)	-	18,4 (1,94)
	95% CI dla różnicy	-	14,6, 22,2
	Wartość p	-	< 0,001 [d]
Ferrytyna w surowicy, ng/ml	Wartość wyjściowa		
	Średnia (SD)	81,7 (58,26)	85,9 (55,74)
	Tydzień 16., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-7,7 (9,23)	162,6 (9,00)
	Różnica w stosunku do placebo (SE)	-	170,3 (12,89)
	95% CI dla różnicy	-	144,9, 195,7
	Wartość p	-	< 0,001 [d]
Fosfor w surowicy, mg/dl [b]	Wartość wyjściowa		
	Średnia (SD)	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	Tydzień 16., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
	Różnica w stosunku do placebo (SE)	-	-0,21 (0,09)
	95% CI dla różnicy	-	-0,39, -0,03
	Wartość p	-	0.020 [d]

Do oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności zastosowano strategię sekwencyjnego testowania hierarchicznego.

CI = przedział ufności; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; TfS = wysycenie transferyny.

[a] wartości można oszacować do mmol/l, stosując współczynnik konwersji równy 0,6206; [b] wartości można oszacować do mmol/l, stosując współczynnik konwersji równy 0,3229; [c] test dwustronny chi-kwadrat; [d] model mieszany dla powtarzanych pomiarów z uwzględnieniem warunków leczenia, wartości wyjściowej, tygodnia po punkcie wyjścia oraz interakcji leczenie-tydzień po punkcie wyjścia.

Badanie 3 (KRX-0502-304)

Było to badanie prowadzone metodą otwartej próby z aktywną grupą kontrolną przez 52 tygodnie, po których nastąpiła 4-tygodniowa faza z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Do badania włączono dializowanych pacjentów z PChN (hemodializa 3 razy w tygodniu lub dializa otrzewnowa) z podwyższonym poziomem fosforu (stężenie fosforu w surowicy $\geq 6,0$ mg/dl [$\geq 1,9$ mmol/l] po wypłukaniu istniejącej substancji wiążącej fosforany), ferrytyną < 1000 ng/ml i TfS $< 50\%$. Pacjenci byli randomizowani (N=441) albo do grupy otrzymującej kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza (N=292) albo do aktywnej grupy kontrolnej (N=149) w stosunku 2:1. Aktywna grupa kontrolna otrzymywała octan wapnia, węglan sewelameru lub ich połączenie, podawane w oparciu o ostatnią dawkę podaną przed rozpoczęciem wypłukiwania lub, jeśli nie stosowano tej samej substancji wiążącej fosforany, zgodnie z drukami informacyjnymi według uznania badacza. Pacjenci w dalszym ciągu mogli otrzymywać dożylnie żelazo i produkty stymulujące erytropoetynę, zgodnie z wymogami klinicznymi. W punkcie wyjściowym 61% (265 z 438) i 82% (359 z 438) osób z badanej populacji otrzymywało dożylnie odpowiednio żelazo i produkty stymulujące erytropoetynę. W grupie otrzymującej kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza podawano 6 tabletek powlekanych na dobę i dawkę modyfikowano na podstawie stężenia fosforu w surowicy, przy czym maksymalna dawka wynosiła 12 tabletek powlekanych na dobę. Pod koniec 52-tygodniowej fazy aktywnej kontroli, pacjenci, którzy otrzymywali kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza, byli randomizowani albo do grupy, która nadal otrzymywała kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza, albo do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 4 tygodnie.

Średni wiek dializowanych pacjentów z PChN biorących udział w badaniu wynosił 54,4 roku (zakres od 19 do 90 lat; 20,5% ≥ 65 lat). Większość uczestników badania stanowiły osoby z grupy afroamerykańskiej/rasy czarnej (53,0%) i płci męskiej (61,2%). W 52-tygodniowym okresie aktywnej kontroli średnia dobową dawkę kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza wynosiła 8,8 tabletki powlekanej na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana stężenia fosforu w surowicy od punktu wyjściowego do 12. tygodnia w grupie otrzymującej kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali węglan sewelameru jako jedyny lek w aktywnej grupie kontrolnej (N=78). Średnia najmniejszych kwadratów (95% CI) wynosiła -2,03 mg/dl (-2,21; -1,86) w grupie kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza w porównaniu z -2,17 mg/dl (-2,51; -1,84) w grupie węglanu sewelameru; ze średnią najmniejszych kwadratów dla różnicy w leczeniu wynoszącą 0,14 mg/dl (95% CI dla różnicy: -0,24, 0,52). Odpowiada to w przybliżeniu średnim spadkom o -0,66 i -0,70 mmol/l odpowiednio w grupach kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza i grupach sewelameru (różnica 0,04 mmol/l).

Drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności oceniały efekt terapeutyczny kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza w porównaniu z aktywną grupą kontrolną (wszystkie rodzaje leczenia) i dotyczyły zmiany stężenia ferrytyny w surowicy i TfS w okresie od punktu wyjścia do tygodnia 52., oraz łączne zastosowanie do tygodnia 52. dożylnego podawania żelaza i ESA (mediana dawki dobowej).

W trwającej 4 tygodnie fazie z grupą kontrolną otrzymującą placebo zaobserwowano wzrost stężenia fosforu w surowicy w grupie, która przeszła na placebo (średnia najmniejszych kwadratów [95% CI] od 52. tygodnia wyjściowego do 56. tygodnia wynosiła 1,86 mg/dl [1,57; 2,15]) oraz stały spadek w grupie otrzymującej kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza (-0,32 mg/dl [-0,61, -0,03]). Średnia

najmniejszych kwadratów dla różnicy w leczeniu wynosiła -2,18 (95% CI dla różnicy: -2,59, -1,77), co stanowiło istotną różnicę ($p < 0,0001$).

W poniższej tabeli podsumowano wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 4: Podsumowanie wyników z drugorzędowych punktów końcowych w badaniu 3

Parametr		Aktywna kontrola (N=146) [a]	Kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza (N=281)
Ferrytyna w surowicy, ng/ml	Wartość wyjściowa		
	Średnia (SD)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	Tydzień 52., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	Różnica najmniejszych kwadratów w stosunku do placebo (SE)	-	273,92 (42,57)
	95% CI dla różnicy	-	190,22, 357,61
	Wartość p	-	< 0,0001 [b]
TfS w surowicy, %	Wartość wyjściowa		
	Średnia (SD)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	Tydzień 52., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	Różnica najmniejszych kwadratów w stosunku do placebo (SE)	-	9,33 (1,58)
	95% CI dla różnicy	-	6,22, 12,44
	Wartość p	-	< 0,0001 [b]
Dożylne podawanie żelaza, mg na dobę	Mediana dobowego spożycia w okresie 52 tygodni	3,83	1,87
	Wartość p	-	< 0,0001 [c]
Dożylne podanie ESA, jednostki na dobę	Mediana dobowego spożycia w okresie 52 tygodni	993,46	755,80
	Wartość p	-	0,0473 [c]

Do oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności zastosowano strategię sekwencyjnego testowania hierarchicznego.

CI = przedział ufności; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; TfS = wysycenie transferyny; ESA= produkt stymulujący erytropoetynę

[a] obejmuje octan wapnia, węglan sewelameru lub ich połączenie; [b] model ANCOVA, w którym leczenie stanowi efekt stały, a wartość wyjściowa stanowi współzmienną; [c] dwustronny test sumy rang Wilcoxa.

W analizie post-hoc stwierdzono spadek stężenia hemoglobiny w surowicy w okresie 52 tygodni w obu grupach (patrz tabela poniżej), przy czym był on mniejszy w grupie przyjmującej kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza.

Tabela 5: Podsumowanie wyników dotyczących stężenia hemoglobiny w badaniu 3

Parametr		Aktywna kontrola (N=146) [a]	Kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza (N=281)
Hemoglobina w surowicy, g/dl [b]	Wartość wyjściowa		
	Średnia (SD)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	Tydzień 52., zmiana w porównaniu z wartością wyjściową		
	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	Różnica najmniejszych kwadratów w stosunku do placebo (SE)	-	0,30 (0,14).
	95% CI dla różnicy	-	0,02, 0,57
	Wartość p	-	0,034 [c]

CI = przedział ufności; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy
[a] obejmuje octan wapnia, węglan sewelameru lub ich połączenie; [b] wartości można oszacować do mmol/l, stosując współczynnik konwersji równy 0,6206; [c] model ANCOVA, w którym leczenie stanowi efekt stały, a wartość wyjściowa badania stanowi współzmienną.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza w przewlekłej chorobie nerek (PChN) o podwyższonym stężeniu fosforu w surowicy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych.

Po podaniu doustnym rozpuszczalne żelazo(III) ulega redukcji z żelaza(III) do formy żelaza(II) poprzez reduktazę żelaza w przewodzie pokarmowym. Po przetransportowaniu przez enterocyty do krwi, utlenione żelazo(III) krąży związane z białkiem osocza – transferyną. Jest ono rozprowadzane głównie do wątroby, śledziony, szpiku kostnego i jest wykorzystywane poprzez wbudowywanie do krwinek czerwonych.

Niewchłonięte żelazo z kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza wchodzi w interakcje z fosforanem w przewodzie pokarmowym, tworząc kompleks cytrynianu fosforanu żelaza, nierozpuszczalny kompleks wydalany ze stolcem.

Po wchłonięciu cytrynian zostaje przekształcony w tkankach do wodorowęglanu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Narzędziem docelowym narażonym na działania toksyczne kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza w badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym u szczurów i psów jest przewód pokarmowy. W 42-tygodniowym badaniu u psów leczonych cytrynianem żelaza (najbardziej wrażliwych gatunków) obserwowano brązową pigmentację wskazującą na nadmiar żelaza i prowadzącą do uszkodzenia wątroby. Margines bezpieczeństwa przy poziomie dawkowania, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), dla proponowanej dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi wynoszącej 200 mg/kg (12 g/dobę), odpowiada 1,1 w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

Kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza nie wykazywał działania mutagennego w badaniu rewersji mutacji u bakterii (test Ames) ani działania klastogennego w teście aberracji chromosomalnych z wykorzystaniem fibroblastów chomika chińskiego.

Dane z badań rakotwórczości wykazały, że związki żelaza i kwas cytrynowy nie wykazują działania rakotwórczego u myszy i szczurów po podaniu domięśniowym lub podskórnym.

Nie oceniano możliwości wpływu kompleksu koordynacyjnego cytrynianu żelaza na zaburzenia zdolności reprodukcyjnych lub powodowanie wad rozwojowych płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana
Wapnia stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)
Czerwień Allura AC (E129)
Indygokarmin (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zamykane zakrętkami z polipropylenu zabezpieczającymi przed otwarciem przez dzieci, folia aluminiowa zgrzewana z wkładką polietylenową i dwie saszetki z żelalem krzemionkowym.
Każda butelka zawiera 200 tabletek powlekanych i jest zapakowana w tekturowe pudełko.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1923/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xoanacyl 1 g tabletki powlekane
żelaza cytrynian (jako kompleks koordynacyjny)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 1 g żelaza cytrynianu (w postaci kompleksu koordynacyjnego, zawierającego 210 mg żelaza).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110) i czerwień Allura AC (E129). Więcej informacji znajduje się w Ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletki należy połykać w całości. Nie należy ich rozgniatać ani żuć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1923/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ksynacyl

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xoanacyl 1 g tabletki powlekane
Żelaza cytrynian (jako kompleks koordynacyjny)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 1 g żelaza cytrynianu (w postaci kompleksu koordynacyjnego, zawierającego 210 mg żelaza(III)).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110) i czerwień Allura AC (E129). Więcej informacji znajduje się w Ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Tabletki należy połykać w całości. Nie należy ich rozgryzać ani żuć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące
Data otwarcia: __/__/__

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1923/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xoanacyl 1 g tabletki powlekane żelaza cytrynian (jako kompleks koordynacyjny)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xoanacyl i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xoanacyl
3. Jak przyjmować lek Xoanacyl
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xoanacyl
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xoanacyl i w jakim celu się go stosuje

Lek Xoanacyl jest lekiem działającym poprzez wiązanie fosforu i zawierającym żelazo. Lek stosuje się u osób dorosłych z zaburzeniami czynności nerek, mających wysokie stężenie fosforu we krwi i niedobór żelaza.

Pacjenci z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek nie są w stanie odpowiednio usuwać fosforu z organizmu. Może to prowadzić do wysokiego poziomu fosforu we krwi, co może powodować gromadzenie się wapnia w tkankach (wapnienie), wywołując takie problemy, jak zaczerwienienie oczu, swędzenie skóry i ból kości.

Fosfor występuje w wielu produktach spożywczych. Lek Xoanacyl wiąże się z fosforem z pożywienia w przewodzie pokarmowym (żołądku i jelitach) i zapobiega jego wchłonięciu do krwi. Fosfor, z którym wiąże się lek Xoanacyl, jest następnie wydalany z organizmu ze stolcem.

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek stężenie żelaza może być niższe. Niedobór żelaza może powodować niedokrwistość (niski poziom czerwonych krwinek). Lek Xoanacyl dostarcza organizmowi żelazo.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xoanacyl

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza.

Kiedy nie przyjmować leku Xoanacyl

- jeśli pacjent ma uczulenie na cytrynian żelaza (w postaci kompleksu koordynacyjnego) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- w przypadku ciężkiej choroby żołądka lub jelit;
- jeśli u pacjenta występuje hemochromatoza, choroba powodująca nadmierne wchłanianie żelaza z pożywienia, lub jakiegokolwiek inne zaburzenia związane z wchłanianiem wysokiego stężenia żelaza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xoanacyl należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent ma:

- stan zapalny jelit lub krwawienie z żołądka (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Xoanacyl”);
- trwającą ciężką chorobę żołądka i jelit (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Xoanacyl”).

Dzieci i młodzież

Nie podawać leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Xoanacyl u dzieci i młodzieży.

Lek Xoanacyl a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Podczas stosowania leku Xoanacyl nie należy przyjmować następujących leków:

- leki zawierające glin i stosowane w celu zmniejszenia kwasowości żołądka: leki zobojętniające kwas żołądkowy, takie jak wodorotlenek glinu;
- inne leki zawierające żelazo przyjmowane doustnie.

Lekarz może zalecić przyjmowanie tych leków co najmniej 2 godziny przed przyjęciem leku Xoanacyl lub 2 godziny po jego przyjęciu

- lek stosowany w leczeniu niedoczynności tarczycy (brak hormonu tarczycy): lewotyroksyna. W trakcie stosowania leku Xoanacyl może być konieczne dostosowanie dawki lewotyroksyny;
- leki antybiotykowe stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych: cyprofloksacyna, lewofloksacyna, doksycyklina, cefdynir;
- leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona: lewodopa, benserazyd, entakapon;
- leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi: kaptopryl, metylodopa;
- lek stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Wilsona, cystynurii, zatrucia ołowiem: penicylamina;
- leki stosowane w leczeniu utraty masy kostnej i pomagające w odbudowie kości: alendronian sodu, wapń;
- leki zawierające wapń i magnez i stosowane w celu zmniejszenia kwasowości żołądka: leki zobojętniające kwas żołądkowy, takie jak tlenki, wodorotlenki lub sole magnezu i wapnia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie wiadomo, czy lek Xoanacyl ma jakikolwiek wpływ na nienarodzone dzieci. Nie zaleca się stosowania leku Xoanacyl w okresie ciąży oraz u kobiet mogących zajść w ciążę, które nie stosują antykoncepcji. Jeżeli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie przyjmowania leku. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, musi zasięgnąć porady lekarza.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Xoanacyl przenika do mleka ludzkiego. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią podczas stosowania tego leku. Lekarz pomoże pacjentce podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy wstrzymać podawanie leku Xoanacyl.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Xoanacyl nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Xoanacyl zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110) i czerwień Allura AC (E 129)

Te substancje pomocnicze mogą powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Xoanacyl

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pacjent mógł mieć zaleconą specjalną dietę, mającą zapobiec wzrostowi stężenia fosforu we krwi do wysokiego poziomu. W takim przypadku pacjent powinien kontynuować taką specjalną dietę również podczas stosowania leku Xoanacyl.

Maksymalna dawka wynosi 12 tabletek powlekanych na dobę.

Zalecana dawka początkowa to:

- jeśli pacjent nie jest poddawany dializie: 1 tabletkę powlekana trzy razy na dobę, w trakcie głównych posiłków w ciągu dnia lub bezpośrednio po nich;
- jeśli pacjent jest poddawany dializie i nie przyjmował jeszcze leku obniżającego stężenie fosforu: 1 lub 2 tabletki powlekane trzy razy na dobę, w trakcie głównych posiłków w ciągu dnia lub bezpośrednio po nich;
- jeśli pacjent jest poddawany dializie i już przyjmuje lek obniżający stężenie fosforu: 2 tabletki powlekane trzy razy na dobę, w trakcie głównych posiłków w ciągu dnia lub bezpośrednio po nich.

Lekarz może zmniejszyć lub zwiększyć dawkę początkową w zależności od stężenia żelaza i fosforu we krwi. Lekarz regularnie kontroluje poziom żelaza i fosforu we krwi pacjenta. Badania krwi mogą stanowić część rutynowych badań pacjenta wykonywanych przy chorobie nerek.

Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby, zalecana dawka początkowa to 1 tabletkę powlekana trzy razy na dobę.

Sposób podawania

Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając jedną szklanką wody. Nie należy żuć ani rozgniatać tabletek powlekanych, ponieważ żelazo może powodować odbarwienie jamy ustnej i zębów.

Lekarz poinformuje pacjenta, ile tabletek powlekanych należy przyjmować podczas każdego posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xoanacyl

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek powlekanych leku Xoanacyl należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub ośrodkiem kontroli zatruc.

Mogą wystąpić nudności lub biegunka, ból brzucha, ból głowy, podrażnienie lub senność. Lekarz może zastosować leczenie w celu usunięcia nadmiaru żelaza z organizmu.

Stężenie fosforu we krwi pacjenta może być zbyt niskie. Lekarz może tymczasowo przerwać leczenie.

Pominięcie przyjęcia leku Xoanacyl

Należy przyjąć kolejną przepisaną dawkę o zwykłej porze wraz z posiłkiem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Xoanacyl

Ważne jest, aby przyjmować lek Xoanacyl tak długo, jak zalecił to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Zgłoszono następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- biegunka
- odbarwienie stolca

Częste działania niepożądane (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów):

- ból brzucha, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej lub obrzęk brzucha
- nudności
- zaparcia
- niestrawność
- gazy

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące wystąpić u 1 na 100 pacjentów):

- niskie stężenie fosforu w wynikach badań krwi
- krew w stolcu
- hemoroidy

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- wysokie stężenie żelaza w wynikach badań krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xoanacyl

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią.

Zużyć w ciągu 2 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xoanacyl

- Substancją czynną leku jest żelaza cytrynian (w postaci kompleksu koordynacyjnego). Każda tabletkę powlekana zawiera 1 g żelaza cytrynianu (w postaci kompleksu koordynacyjnego, zawierającego 210 mg żelaza).
- Pozostałe składniki to: skrobia żelowana i wapnia stearynian w rdzeniu tabletki oraz hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, żółcień pomarańczowa FCF (E110),

czerwień Allura AC (E129) i indygokarmin (E132) w otoczce tabletki (patrz punkt 2 „Lek Xoanacyl zawiera żółcień pomarańczową FCF i czerwień Allura AC”).

Jak wygląda lek Xoanacyl i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są w kolorze brzoskwiniowym, o owalnym kształcie (o długości 19 mm, grubości 7,2 mm i szerokości 10 mm) z wytłoczonym napisem „KX52” po jednej stronie.

Tabletki powlekane pakowane są w butelki wykonane z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zamykane nakrętkami z polipropylenu zabezpieczającymi przed otwarciem przez dzieci, z folią aluminiową zamykaną z wkładką polietylenową i dwiema saszetkami z żelą krzemionkowym w celu ochrony produktu przed wilgocią.

Każde pudełko zawiera jedną butelkę z 200 tabletkami powlekanyymi.

Podmiot odpowiedzialny

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francja

Wytwórca

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.