

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xoanacyl 1 g filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 g citrónanu železitého (ako koordinačný komplex obsahujúci 210 mg trojmocného železa).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,99 mg farbiva žlt' oranžová FCF (E110) a 0,70 mg farbiva červen' allura AC (E129).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oválny tvar broskyňovej farby (dĺžka 19 mm, hrúbka 7,2 mm a šírka 10 mm) s vyrazeným „KX52“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xoanacyl je indikovaný na súbežnú liečbu zvýšenej hladiny fosforu v sére a nedostatku železa u dospelých pacientov s chronickým ochorením obličiek (CKD).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s poruchami obličiek.

Začiatočná dávka

Odporúčaná začiatočná dávka lieku Xoanacyl je:

- u pacientov s CKD, ktorí nie sú závislí od dialýzy: 3 g denne
- u pacientov s CKD závislých od dialýzy, ktorí ešte nedostávajú látku viažucu fosfát: 3 – 6 g denne na základe parametrov železa a hladín fosforu v sére
- u pacientov s CKD závislých od dialýzy, ktorí už dostávajú látku viažucu fosfát a prešli na Xoanacyl: 6 g denne

Xoanacyl sa musí užívať s jedlom alebo bezprostredne po jedle. Celková denná dávka sa má podľa možnosti rovnomerne rozdeliť medzi jednotlivé jedlá dňa a zaokrúhliť na najbližšiu celú filmom obalenú tabletu. Ak sa celková denná dávka nedá rovnomerne rozdeliť, má sa užiť vyšší počet filmom obalených tabliet s najväčším jedlom daného dňa.

Účinnosť lieku Xoanacyl v klinických štúdiách nebola skúmaná u pacientov závislých od dialýzy bez povolenia súbežnej liečby intravenóznym železom a/alebo látkou stimulujúcou erytropoézu (ESA) podľa potreby.

Po začatí liečby liekom Xoanacyl sa má ukončiť iná perorálna liečba železom a liečba látkou viažucou fosfát. Môže byť tiež potrebné zníženie alebo prerušenie podávania intravenózneho železa (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí dostávajú tento liek, majú dodržiavať predpísanú diétu s nízkym obsahom fosfátu.

Titrácia dávky

Parametre železa (napr. hemoglobín, feritín v sére a saturáciu transferínu (TSAT)) a koncentrácie fosforu v sére je potrebné monitorovať 2 až 4 týždne od začatia alebo zmeny dávkovania lieku Xoanacyl a približne každé 2 – 3 mesiace pri stabilnom dávkovaní. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 1 až 2 filmom obalené tablety denne v 2- až 4-týždňových intervaloch podľa potreby tak, aby sa parametre železa a fosfor v sére udržali na odporúčanej cieľovej hladine, maximálne do 12 filmom obalených tabliet denne. Má sa zvážiť dvojité účinné liečenie, aby sa zabránilo nadmernej liečbe (pozri časť 4.4).

U pacientov s CKD, ktorí nie sú liečení dialýzou, sú pre dávky vyššie ako 9 filmom obalených tabliet denne k dispozícii len obmedzené údaje. Preto u pacientov s CKD, ktorí nie sú závislí od dialýzy, sa dávky vyššie ako 9 filmom obalených tabliet denne nemajú používať, pokiaľ sa nevykonáva intenzifikované monitorovanie.

Liečba sa má dočasne prerušiť, ak dôjde k hypofosfatémii alebo ak hladina feritínu v sére prekročí 700 ng/ml a/alebo TSAT prekročí 40 %. Po ich odznení je možné pokračovať v liečbe nižšou dávkou (pozri časť 4.4).

Ak sa vynechá dávka počas dňa, pacientov treba poučiť, aby neužili vynechanú dávku pri ďalšom jedle.

Osobitné populácie

Staršia populácia

U starších osôb nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má začať liečba s nižšou začiatočnou dávkou, 3 filmom obalené tablety denne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Xoanacyl u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa musia prehltnúť celé; filmom obalené tablety sa nesmú žuť ani drviť, pretože to môže spôsobiť zmenu farby úst a zubov.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- aktívne závažné poruchy gastrointestinálneho traktu,
- hemochromatóza a akékoľvek iné poruchy akumulácie železa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie parametrov železa

U všetkých pacientov, ktorí dostávajú tento liek, sa vyžaduje najmenej štvrťročné monitorovanie parametrov zásob železa v sére (feritín v sére a TSAT), aby sa zabezpečil dostatočný účinok a aby sa zabránilo preťaženiu železom, ktoré môže mať negatívne zdravotné následky, ako je znížená minerálna hustota kostí.

Xoanacyl sa má dočasne krátkodobo vysadiť, ak je hladina feritínu v sére vyššia ako 700 ng/ml a/alebo TSAT je nad 40 %. V tejto situácii sa má prehodnotiť stratégia používania doplnkov železa (v prípade potreby vrátane súbežne používaného intravenózneho železa).

Môže byť potrebná súbežná liečba intravenóznym železom a ESA, najmä u pacientov závislých od dialýzy. Dávky sa majú starostlivo zvoliť tak, aby sa dosiahli primerané hladiny hemoglobínu, pri zohľadnení cieľových hodnôt odporúčaných pre takéto lieky. Potreba intravenózneho železa a ESA sa môže časom meniť.

Hladiny feritínu v sére a TSAT sa zvyšujú po intravenóznom podaní železa. Preto je potrebné odobrať krvné vzorky na meranie parametrov zásob železa v čase vhodnom na určenie stavu železa u pacienta po intravenóznom podaní železa s ohľadom na použitý liek, množstvo podaného železa a frekvenciu podávania, avšak minimálne 7 dní od intravenózneho podania železa.

Pacienti liečení pomocou lieku Xoanacyl sa nemajú súčasne liečiť s inými perorálnymi prípravkami s obsahom železa.

Monitorovanie hladín fosforu v sére

U všetkých pacientov, ktorí dostávajú tento liek, sa vyžaduje najmenej štvrťročné monitorovanie hladiny fosforu v sére. Ak dôjde k hypofosfatémii, liečba liekom Xoanacyl sa má dočasne prerušiť (pozri časť 4.8).

Pacienti liečení liekom Xoanacyl nemajú dostávať súbežnú liečbu inými látkami viažucimi fosfát.

Zápalové ochorenie čriev a gastrointestinálne krvácanie

Xoanacyl je kontraindikovaný u pacientov s aktívnymi závažnými poruchami gastrointestinálneho traktu (pozri časť 4.3).

Pacienti s aktívnym, symptomatickým zápalovým ochorením čriev a nedávnym symptomatickým krvácaním gastrointestinálneho traktu boli vylúčení z klinických štúdií. Xoanacyl sa má u týchto pacientov používať len po starostlivom posúdení pomeru prínosu a rizika. Po začatí liečby treba monitorovať gastrointestinálne symptómy a v prípade exacerbácie treba liečbu ukončiť.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Boli hlásené gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane závažných prípadov hnačky, bolesti brucha a nevoľnosti a ich výskyt treba monitorovať (pozri časť 4.8).

Xoanacyl sa musí vysadiť u pacientov s aktívnymi závažnými poruchami gastrointestinálneho traktu (pozri časť 4.3).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,99 mg farbiva žlt' oranžová FCF (E110) a 0,70 mg farbiva červ' Allura AC (E129), ktoré môže spôsobiť alergickú reakciu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie sa neodporúča

Keďže o citráte je známe, že zvyšuje absorpciu hliníka, počas užívania lieku Xoanacyl sa treba vyhnúť zlúčeninám na báze hliníka (napr. antacidá obsahujúce hydroxid hlinitý).

Lieky s osobitnými odporúčaniami na súbežné použitie s liekom Xoanacyl

Lieky, ktoré môžu pôsobiť na absorpciu železa v gastrointestinálnom trakte

Nasledujúce lieky majú potenciál interagovať s liekom Xoanacyl a nemali by sa užívať súčasne, ale aspoň 2 hodiny pred liekom Xoanacyl alebo po ňom:

- výživové doplnky obsahujúce vápnik,
- antacidá na báze vápnika a horčíka (napr. obsahujúce oxidy, hydroxidy alebo soli horčíka a vápnika).

Lieky, ktoré môžu interagovať s liekom Xoanacyl

Nasledujúce lieky majú potenciál interagovať s liekom Xoanacyl a nemali by sa užívať súčasne, ale aspoň 2 hodiny pred liekom Xoanacyl alebo po ňom:

- levotyroxín (tyroxín). Keďže o prípravkoch na báze železa je známe, že znižujú absorpciu levotyroxínu, mohlo by dôjsť k zníženiu dostupnosti levotyroxínu. Je potrebné monitorovať funkciu štítnej žľazy, najmä po začatí liečby a úprave dávkovania lieku Xoanacyl. Počas liečby liekom Xoanacyl môže byť potrebné upraviť dávkovanie levotyroxínu.
- určité antiparkinsoniká (levodopa, benserazid, entakapon),
- kaptopril (inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín so sulfhydrylovou skupinou),
- látky tvoriace cheláty so železom (napr. penicilamín),
- bisfosfonáty (napr. alendronát sodný),
- metyldopa (agonista alfa-2 adrenergických receptorov);
- niektoré antibiotiká: tetracyklíny (napr. doxycyklín), cefdinir, fluorochinolóny (napr. ciprofloxacín, levofloxacín). V štúdiách interakcie medzi liekmi na zdravých mužoch a ženách Xoanacyl znižoval biologickú dostupnosť súbežne podávaného ciprofloxacínu (na základe merania podľa plochy od krivky [AUC]) o približne 45 %. Keď sa však Xoanacyl a ciprofloxacín užívali s odstupom 2 hodiny, nenastávali žiadne interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití koordinačného komplexu citrónanu železitého u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity. Xoanacyl sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa koordinačný komplex citrónanu železitého alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť

dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu liekom Xoanacyl sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

O potenciálnom vplyve lieku Xoanacyl na fertilitu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xoanacyl nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u pacientov s CKD liečených liekom Xoanacyl boli hnačka a zmena farby stolice, čo sa vyskytlo u 20,2 %, respektíve 19,5 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené na základe klinických štúdií u pacientov s CKD (N = 858) sú uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu, pričom najčastejšie nežiaduce reakcie sú uvedené ako prvé. Frekvencie nežiaducich reakcií sa definujú pomocou nasledujúceho kľúča: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 1: Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií, v ktorých sa Xoanacyl podával pacientom s CKD.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
poruchy metabolizmu a výživy			hypofosfatémia	preťaženie železom
poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, zmena farby stolice	bolesť/diskomfort/distenzia brucha, nauzea, zápcha, dyspepsia, flatulencia	hematochézia, hemoroidy	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najčastejšie nežiaduce účinky sa vyskytli v triede orgánových systémov Poruchy gastrointestinálneho traktu (42,1 %) vrátane závažných prípadov (2,7 %) a prípadov, ktoré viedli k ukončeniu užívania lieku (5,9 %). Závažné gastrointestinálne nežiaduce reakcie zahŕňali hnačku (1,3 %), bolesť brucha (0,6 %) a nevoľnosť (0,1 %). Gastrointestinálne nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby boli najčastejšie hlásené v dôsledku hnačky (3,4 %).

Prefáženie železom

Pri použití lieku Xoanacyl sa pozorovalo zvýšenie obsahu feritínu a TSAT nad hranicu bezpečných hodnôt (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie železom je nebezpečné a vyžaduje si okamžitú pozornosť. Medzi symptómy akútneho predávkovania železom patrí vracanie, hnačka, bolesť brucha, podráždenosť a ospalosť. Ak sa o niekom vie alebo existuje podozrenie, že niekto neúmyselne alebo úmyselne požil nadmernú dávku lieku Xoanacyl, má sa vyhľadať okamžitá lekárska starostlivosť. Mali by sa zaviesť podporné a symptomatické opatrenia odrážajúce najlepšiu štandardnú lekársku starostlivosť a malo by sa zvažovať použitie chelátora železa, ako je desferioxamín.

Predávkovanie liekom Xoanacyl môže vyvolať aj hypofosfatémiu, ktorá by mohla viesť k nevoľnosti a bolesti hlavy, a má sa liečiť štandardnou klinickou praxou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všetky ostatné terapeutické liečivá; liečivá na liečbu hyperkaliémie a hyperfosfatémie, ATC kód: V03AE08

Mechanizmus účinku

Tento liek obsahuje ako liečivo koordinačný komplex citrónanu železitého, ktorý je osobitne navrhnutý tak, aby mal veľkú vysokú povrchovú plochu a definovaný molárny pomer trojmocného železa a citrátu. Veľká povrchová plocha koordinačného komplexu citrónanu železitého má vplyv na rozpustnosť trojmocného železa pri fyziologickom pH a umožňuje, aby sa časť trojmocného železa absorbovala a dodávala železo do metabolickej dráhy.

Koordinačný komplex **citrónanu** železitého má dvojitý mechanizmus účinku, pričom jeden je spojený s poskytnutím zdroja trojmocného železa a druhý je spojený s znížením absorpcie fosforu. Dvojitý mechanizmus účinku vedie k priamemu vplyvu na zníženie funkčne aktívneho intaktného fibroblastového rastového faktora 23 (iFGF-23).

Po perorálnom podaní sa rozpustné trojmocné železo v gastrointestinálnom trakte redukuje zo železitej na železnatú formu pomocou železitej reduktázy. Po prenose pomocou enterocytov do krvi oxidované trojmocné železo cirkuluje naviazané na plazmatický proteín transferín a môže sa začleniť do hemoglobínu.

Neabsorbovaná časť komplexu reaguje s fosfátom z potravy v gastrointestinálnom trakte a precipituje fosfát ako komplex citrónanu železitého. Táto zlúčenina je nerozpustná a vylučuje sa v stolici, čím sa znižuje množstvo fosforečanu, ktoré sa vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Viazaním fosfátu v gastrointestinálnom trakte a znížením absorpcie koordinačný komplex citrónanu železitého znižuje hladiny fosforu v sére. Po vstrebaní sa v tkanivách citrónan premení na bikarbonát.

Klinická účinnosť

Vykonal sa tri pivotné klinické štúdie na potvrdenie účinnosti koordinačného komplexu citrónanu železitého pri súbežnej liečbe nedostatku železa a zvýšenej hladiny fosforu v sére u dospelých pacientov s chronickým ochorením obličiek (CKD). Dve štúdie sa uskutočnili u pacientov s CKD, ktorí neboli závislí od dialýzy, a jedna štúdia bola u pacientov s CKD, ktorí boli závislí od dialýzy.

Štúdia 1 (KRX-0502 – 204)

Celkovo 149 účastníkov, ktorí nevyžadujú dialýzu, s CKD a anémiou v dôsledku nedostatku železa (hemoglobín $> 9,0$ a $< 12,0$ g/dl [$> 5,6$ a $< 7,5$ mmol/l), feritínom v sére ≤ 300 ng/ml, saturáciou transferínu [TSAT] ≤ 30 %, feritínom v sére ≤ 300 ng/ml a zvýšenou hladinou fosforu v sére (≥ 4 a < 6 mg/dl [$\geq 1,3$ a $< 1,9$ mmol/l) bolo randomizovaných buď do skupiny, v ktorej sa podával koordinačný komplex citrónanu železitého (N = 75), alebo do skupiny, v ktorej sa podávalo placebo (N = 74). Počiatočná dávka bola 3 filmom obalené tablety/deň, ktorá bola titrovaná na základe hladín fosforu v sére, pričom maximálna dávka bola 12 filmom obalených tabliet/deň.

Súbežným primárnym ukazovateľom účinnosti bola zmena TSAT v porovnaní s východiskovou hodnotou do 12. týždňa a zmena hladiny fosforu v sére z východiskovej hodnoty do 12. týždňa. Hlavné sekundárne koncové parametre účinnosti zahŕňali zmenu feritínu v sére, hemoglobínu a intaktného fibroblastového rastového faktora -23 (iFGF-23) z východiskovej hodnoty do 12. týždňa.

Pri zaradení do štúdie malo 20,3 %, 52,7 % a 25,7 % účastníkov štádium 3, 4 a 5 CKD, v uvedenom poradí. Priemerný vek účastníkov bol 65,1 roka (rozpätie od 21 do 88 rokov; 56,1 % ≥ 65 rokov), pričom väčšina z nich bola belosi (77,7 %) a ženy (64,9 %). Priemerná denná dávka koordinačného komplexu citrónanu železitého bola 5,1 filmom obalenej tablety/deň.

Primárne a sekundárne koncové parametre týkajúce sa homeostázy železa a fosforu sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Štúdia 1 – Zhrnutie výsledkov z primárnych a kľúčových sekundárnych sledovaných parametrov

Parameter		Placebo (N = 69)	Koordinačný komplex citrónanu železitého (N = 72)
TSAT v sére, %	Východisková hodnota Priemer (SD)	21,0 (8,26)	21,6 (7,44)
	12. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote Priemerná hodnota LS (SE)	-1,1 (1,20)	10,2 (1,18)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	11,3 (1,70)
	95 % IS pre rozdiel		8,0, 14,7
	Hodnota p	-	$< 0,001^a$
Fosfor v sére, mg/dl [a]	Východisková hodnota: Priemer (SD)	4,7 (0,60)	4,5 (0,61)
	12. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote Priemerná hodnota LS (SE)	-0,2 (0,07)	-0,7 (0,07)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	-0,5 (0,10)
	95 % IS pre rozdiel		-0,7, -0,3
	Hodnota p	-	$< 0,001^a$

Feritín v sére, ng/ml	Východisková hodnota Priemer (SD)	110,0 (80,88)	115,8 (83,11)
	12. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote Priemerná hodnota LS (SE)	-4,2 (7,67)	73,3 (7,51)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	77,5 (10,83)
	95 % IS pre rozdiel		56,2, 98,7
	Hodnota p	-	< 0,001 ^a
Hemoglobín, g/dL [b]	Východisková hodnota Priemer (SD)	10,6 (1,07)	10,5 (0,81)
	12. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote Priemerná hodnota LS (SE)	-0,2 (0,10)	0,4 (0,10)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	0,6 (0,14)
	95 % interval spoľahlivosti (CI) v porovnaní s placebom		0,4, 0,9
	Hodnota p	-	< 0,001 ^a
iFGF-23, pg/ml	Východisková hodnota Priemer (SD)	263,2 (226,30)	319,0 (577,48)
	12. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote Priemerná hodnota LS (SE)	17,4 (37,10)	-108 (36,21)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	-125 (52,42)
	95 % IS pre rozdiel		-220, -21,7
	Hodnota p	-	0, 017 [c]

Pre primárne a sekundárne parametre účinnosti sa použila stratégia sekvenčného hierarchického testovania.

IS = interval spoľahlivosti; iFGF-23=intaktný fibroblastový rastový faktor-23; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; TSAT = saturácia transferínu.

[a] hodnoty možno odhadnúť v mmol/l pomocou konverzného faktora 0,3229; [b] hodnoty možno odhadnúť v mmol/l pomocou konverzného faktora 0,6206; [c] model ANCOVA s liečbou ako pevným efektom a východiskovou hodnotou ako kovariátom.

Štúdia 2 (KRX-0502 – 306)

Do štúdie boli zaradení účastníci, ktorí nevyžadujú dialýzu, s CKD a anémiou z deficitu železa (hemoglobín $\geq 9,0$ a $\leq 11,5$ g/dl [$\geq 5, 6$ a $\leq 7,1$ mmol/l], feritínom v sére ≤ 200 ng/ml a TSAT ≤ 25 %) s fosforom v sére $\geq 3,5$ mg/dl [$- 1,1$ mmol/l]. Celkovo 234 účastníkov bolo randomizovaných do skupiny dostávajúcej buď koordinačný komplex citrónanu železitého (N = 117), alebo placebo (N = 117) počas 16 týždňov so začiatčnou dávkou 3 filmom obalené tablety/deň, ktorá bola následne titrovaná na základe hladín hemoglobínu s maximálnou dávkou 12 filmom obalených tabliet/deň. V 16. týždni mohli účastníci vstúpiť do 8-týždňovej predĺženej fázy, v ktorej všetci účastníci dostávali koordinačný komplex citrónanu železitého v dávke 3 filmom obalených tabliet/deň, ktorý sa mohol titrovať na základe klinickej odpovede.

Primárnym parametrom účinnosti bolo percento účastníkov odpovedajúcich na hemoglobín, definované ako účastníci so zvýšením o $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l] v ktoromkoľvek bode počas 16-týždňovej fázy kontrolovanej placebom. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali parametre železa aj fosforu: zmena hladiny hemoglobínu oproti východiskovej hodnote do 16. týždňa, TSAT, feritínu v sére, percento pacientov s dlhodobou odpoveďou na hemoglobín (priemerná zmena $\geq 0,75$ g/dl [0,47 mmol/l] počas akéhokoľvek 4-týždňového obdobia počas 16-týždňovej fázy kontrolovanej placebom, za predpokladu, že počas tohto obdobia sa dosiahlo $\geq 1,0$ g/dl [0,62 mmol/l]) a zmena hladiny fosforu v sére z východiskovej hodnoty do 16. týždňa.

Pri zaradení do štúdie malo 48,1 %, 42,1 % a 9,9 % účastníkov štádium 3, 4 a 5 CKD, v uvedenom poradí. Priemerný vek účastníkov bol 65,4 roka (rozpätie od 26 do 93 rokov; 58,8 % $\geq$ 65 rokov), pričom väčšina z nich bola belosi (68,7 %) a ženy (63,1 %). Priemerná denná dávka koordinačného komplexu citrónanu železitého bola 5,0 filmom obalených tabliet/deň.

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka 3: Zhrnutie výsledkov z primárnych a sekundárnych sledovaných parametrov v štúdiu 2

Parameter		Placebo (N = 115)	Koordináčny komplex citrónanu železitého (N = 117)
Pacienti odpovedajúci na hemoglobín, %	Počas randomizovaného obdobia		
	% účastníkov	19,1	52,1
	Rozdiel v porovnaní s placebom (95 % CI)	-	33,0 (21,4, 44,6)
	Hodnota p	-	<0,001 [c]
Pacienti s pretrvávajúcou odpoveďou na hemoglobín, %	Počas randomizovaného obdobia		
	% účastníkov	14,8	48,7
	Rozdiel v porovnaní s placebom (95 % CI)	-	33,9 (22,8, 45,1)
	Hodnota p	-	<0,001 [c]
Hemoglobín, g/dl [a]	Východisková hodnota		
	Priemer (SD)	10,38 (0,78)	10,44 (0,73)
	16. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote		
	Priemerná hodnota LS (SE)	-0,08 (0,10)	0,75 (0,09)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	0,84 (0,13)
	95 % IS pre rozdiel		0,58, 1,10
	Hodnota p	-	<0,001 [d]
TSAT, %	Východisková hodnota		
	Priemer (SD)	19,6 (6,63)	20,2 (6,43)
	16. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote		
	Priemerná hodnota LS (SE)	-0,6 (1,37)	17,8 (1,37)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	18,4 (1,94)
	95 % IS pre rozdiel		14,6, 22,2
	Hodnota p	-	<0,001 [d]
Feritín v sére, ng/ml	Východisková hodnota		
	Priemer (SD)	81,7 (58,26)	85,9 (55,74)
	16. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote		
	Priemerná hodnota LS (SE)	-7,7 (9,23)	162,6 (9,00)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	170,3 (12,89)
	95 % IS pre rozdiel		144,9, 195,7
	Hodnota p	-	<0,001 [d]
Fosfor v sére, mg/dl [b]	Východisková hodnota		
	Priemer (SD)	4,12 (0,68)	4,23 (0,91)
	16. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote		
	Priemerná hodnota LS (SE)	-0,22 (0,07)	-0,43 (0,06)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	-0,21 (0,09)
	95 % IS pre rozdiel		-0,39, -0,03
	Hodnota p	-	0,020 [d]

Pre primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti sa použila stratégia sekvenčného hierarchického testovania.

IS = interval spoľahlivosti; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; TSAT = saturácia transferínu.

[a] hodnoty sa môžu odhadnúť na mmol/l pomocou konverzného faktora 0,6206; [b] hodnoty sa môžu odhadnúť v mmol/l pomocou konverzného faktora 0,3229 [c] dvojstranný chí-kvadrát test; [d] zmiešaný model – metóda opakovaných meraní s podmienkami liečby, východiskovou hodnotou, hodnotou týždeň po východiskovom bode a liečbou v týždňových interakciách po východiskovom bode.

Štúdia 3 (KRX-0502 – 304)

Táto štúdia bola otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia trvajúca 52 týždňov, po ktorej nasledovala 4-týždňová fáza kontrolovaná placebom. Do štúdie boli zaradení účastníci, ktorí vyžadujú dialýzu, s CKD (hemodialýza 3-krát týždenne alebo peritoneálna dialýza) so zvýšenou hladinou fosforu (fosfor v sére $\geq 6,0$ mg/dl [$\geq 1,9$ mmol/l] po vymytí existujúcej látky viažucej fosfát), feritín $< 1\,000$ ng/ml a TSAT < 50 %. Subjekty boli randomizované (N = 441), aby dostávali buď koordinačný komplex citrónanu železitého (N = 292), alebo aktívnu kontrolu (N = 149) v pomere 2:1. Aktívna kontrolná skupina dostávala octan vápenatý, sevelamériumkarbonát alebo ich kombináciu, ktorá bola podaná na základe poslednej dávky podanej pred začiatkom vymývania, alebo ak nezostala na tej istej látke viažucej fosfát, podľa informácií o predpisovaní podľa uváženia výskumného pracovníka. Účastníci by mohli naďalej dostávať intravenózne železo a liečivá stimulujúce erytropoetín, podľa klinickej potreby. Vo východiskovom stave 61 % (265/438) populácie štúdie dostávalo intravenózne látky stimulujúce železo, a 82 % (359/438) populácie dostávalo erytropoetín. Skupine s koordinačným komplexom citrónanu železitého bola podaná dávka 6 filmom obalených tabliet/deň a dávka sa titrovala na základe hladín fosforu v sére s maximálnou dávkou 12 filmom obalených tabliet/deň. Na konci 52-týždňovej aktívnej kontrolovanej fázy boli pacienti, ktorí dostávali koordinačný komplex citrónanu železitého, randomizovaní buď na ďalšie užívanie koordinačného komplexu citrónanu železitého alebo na užívanie placeba počas ďalších 4 týždňov.

Priemerný vek pacientov, ktorí vyžadujú dialýzu, s CKD v štúdiu bol 54,4 roka (rozsah 19 až 90 rokov; 20,5 % ≥ 65 rokov). Väčšinu účastníkov tvorili afroameričania/černosi (53,0 %) a muži (61,2 %). Počas 52-týždňového aktívneho kontrolovaného obdobia bola priemerná denná dávka koordinačného komplexu citrónanu železitého 8,8 filmom obalených tabliet denne.

V rámci primárneho parametra účinnosti sa hodnotila zmena hladiny fosforu v sére z východiskovej hodnoty do 12. týždňa v skupine s koordinačným komplexom citrónanu železitého v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali sevelamer karbonát ako jediný liek v skupine s aktívnou kontrolnou látkou (N = 78). Priemer LS (95 % IS) bol $-2,03$ mg/dl ($-2,21, -1,86$) v skupine s koordinačným komplexom citrónanu železitého v porovnaní s $-2,17$ mg/dl ($-2,51, -1,84$) v skupine, ktorá dostávala sevelamer karbonát; s priemerom LS pre liečebný rozdiel $0,14$ mg/dl (95 % IS pre rozdiel: $-0,24, 0,52$). To približne zodpovedá priemerným poklesom $-0,66$ mmol/l v koordinačnej skupine pre citrónan železitý a $-0,70$ mmol/l v skupine, v ktorej sa podával sevelamer (rozdiel $0,04$ mmol/l).

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti hodnotili liečebný účinok koordinačného komplexu citrónanu železitého v porovnaní s aktívnou kontrolnou skupinou (všetky liečby) a boli to zmena feritínu v sére z východiskovej hodnoty do 52. týždňa a TSAT a kumulatívne použitie intravenózneho železa a ESA do 52. týždňa (stredná denná dávka).

V 4-týždňovej fáze kontrolovanej placebom sa v skupine, ktorá prešla na placebo, pozoroval nárast fosforu v sére (priemerná hodnota LS [95 % IS] od 52. týždňa do 56. týždňa o $1,86$ mg/dl [$1,57, 2,15$]) a pokračujúci pokles v skupine, ktorá naďalej dostávala koordinačný komplex citrónanu železitého ($-0,32$ mg/dl [$-0,61, -0,03$]). Priemerný rozdiel v liečbe LS bol $-2,18$ (95 % IS pre rozdiel: $-2,59, -1,77$), čo bolo signifikantné ($p < 0,0001$).

Výsledky zo sekundárnych sledovaných parametrov sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka 4: Súhrn výsledkov sekundárnych koncových ukazovateľov v štúdiu 3

Parameter		Aktívna kontrola (N = 146) [a]	Koordinačný komplex citrónanu železitého (N = 281)
Feritín v sére, ng/ml	Východisková hodnota		
	Priemer (SD)	609,50 (307,69)	592,80 (292,86)
	52. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote		
	Priemerná hodnota LS (SE)	26,13 (34,28)	300,04 (25,22)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	273,92 (42,57)
TSAT v sére, %	95 % IS pre rozdiel	-	190,22, 357,61
	Hodnota p	-	< 0,0001 [b]
Intravenózne podávanie železa, mg/deň	Východisková hodnota		
	Priemer (SD)	30,8 (11,57)	31,3 (11,21)
	52. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote		
	Priemerná hodnota LS (SE)	-1,25 (1,27)	8,07 (0,94)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	9,33 (1,58)
Intravenózne podávanie ESA, jednotky/deň	95 % IS pre rozdiel	-	6,22, 12,44
	Hodnota p	-	< 0,0001 [b]
Intravenózne podávanie železa, mg/deň	Medián denného príjmu počas 52 týždňov	3,83	1,87
	Hodnota p	-	< 0,0001 [c]
Intravenózne podávanie ESA, jednotky/deň	Medián denného príjmu počas 52 týždňov	993,46	755,80
	Hodnota p	-	0,0473 [c]

Pre primárne a sekundárne parametre účinnosti sa použila stratégia sekvenčného hierarchického testovania.

IS = interval spoľahlivosti; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; TSAT = saturácia transferínu; ESA = činidlo stimulujúce erytropoietín

[a] zahŕňa octan vápenatý, sevelamer karbonát alebo ich kombináciu; [b] model ANCOVA s liečbou ako pevným účinkom a východiskovou hodnotou štúdie ako kovariátom; [c] 2-stranný Wilcoxon Rank Sum test.

V post- hoc analýze bol v oboch liečených skupinách zaznamenaný pokles sérového hemoglobínu počas 52 týždňov (pozri tabuľku nižšie), ktorý bol menší v skupine s koordinačným komplexom citrónanu železitého.

Tabuľka 5: Zhrnutie výsledkov hemoglobínu v štúdiu 3

Parameter		Aktívna kontrola (N = 146) [a]	Koordinačný komplex citrónanu železitého (N = 281)
Hemoglobín v sére, g/dL [b]	Východisková hodnota		
	Priemer (SD)	11,71 (1,26)	11,61 (1,24)
	52. týždeň, zmena oproti východiskovej hodnote		
	Priemerná hodnota LS (SE)	-0,52 (0,11)	-0,22 (0,08)
	Rozdiel v porovnaní s placebom (SE)	-	0,30 (0,14).
	95 % IS pre rozdiel	-	0,02, 0,57
	Hodnota p	-	0,034 [c]

IS = interval spoľahlivosti; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba

[a] zahŕňa octan vápenatý, sevelamer karbonát alebo ich kombináciu; [b] hodnoty sa môžu odhadnúť v mmol/l pomocou konverzného faktora 0,6206; [c] model ANCOVA s liečbou ako pevným účinkom a východiskovou hodnotou štúdie ako kovariátom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s koordinačným komplexom citrónanu železitého v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe anémie s nedostatkom železa pri chronickej chorobe obličiek (CKD) so zvýšenými hladinami fosforu v sére (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Formálne farmakokinetické štúdie sa neuskutočnili.

Po perorálnom podaní sa rozpustné trojmocné železo v gastrointestinálnom trakte redukuje zo železitej na železnatú formu pomocou železitej reduktázy. Po prenose pomocou enterocytov do krvi oxidované trojmocné železo cirkuluje naviazané na plazmatický proteín transferín. Distribuuje sa najmä do pečene, sleziny, kostnej drene a je využité začlenením do červených krviniek.

Neabsorbované železo z koordinačného komplexu citrónanu železitého interaguje s fosfátom v GI trakte a vytvára komplex citrónanu železitého, nerozpustný komplex vylučovaný v stolici.

Po vstrebaní v tkanivách sa citrónan mení na bikarbonát.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cieľovým orgánom pre primárnu toxicitu koordinačného komplexu citrónanu železitého v štúdiách perorálnej toxicity po opakovanom podaní u potkanov a psov je gastrointestinálny trakt. V 42-týždňovej štúdiu sa citrónan železitý podával psom, ktoré patria k najcitlivejším druhom, pričom sa pozorovala hnedá pigmentácia odzrkadľujúca preťaženie železom, ktoré viedlo k poškodeniu pečene. Bezpečnostné rozpätie pri hladine bez pozorovaného nežiaduceho účinku (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) pre navrhovanú maximálnu terapeutickú dávku u ľudí 200 mg/kg (12 g/deň) zodpovedá 1,1 na základe plochy povrchu tela.

Koordinačný komplex citrónanu železitého nebol mutagénny v analýze bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test) ani klastogénny v teste chromozómovej aberácie vo fibroblastoch škrečka čínskeho.

Na základe údajov zo štúdií karcinogenity sa preukázalo, že zlúčeniny železa a kyselina citrónová nie sú karcinogénne u myši a potkanov, ak sa podávajú intramuskulárne alebo subkutánne.

Potenciál koordinačného komplexu citrónanu železitého narušiť reprodukčnú výkonnosť alebo spôsobiť malformáciu plodu sa nehodnotil.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Predželatinovaný škrob
Stearát vápenatý

Obal tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín
Žlt' oranžová FCF (E110).
Farbivo červeň Allura AC (E129)
Indigokarmín (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaštičky: 2 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašku uchovávajúte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) utesnené polypropylénovými skrutkovacími detskými bezpečnostnými uzávermi, tepelne zatavenou hliníkovou fóliou s polyetylénovou vložkou a dvoma vreckami so silikagélom.
Každá fľaša obsahuje 200 filmom obalených tabliet a je balená do papierovej škatuľky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Patheon Francúzsko
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Xoanacyl 1 g filmom obalené tablety
citrónan železitý (ako koordinačný komplex)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 g citrónanu železitého (ako koordinačný komplex obsahujúci 210 mg trojmocného železa).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje farbivo žlt' oranžová FCF (E110) a červeň allura AC (E129). **Ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

200 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Tablety sa musia prehltnúť celé. Nežujte ani nedrvte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašku uchovávať dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/0/00/000/000

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xoanacyl

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FIAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Xoanacyl 1 g filmom obalené tablety
Citronan železitý (ako koordinačný komplex)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 g citrónanu železitého (ako koordinačný komplex obsahujúci 210 mg trojmocného železa).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje farbivo žlt' oranžová FCF (E110) a červen allura AC (E129). **Ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

200 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Tablety sa musia prehltnúť celé. Nežujte ani nedrvte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaštičky: 2 mesiace
Dátum otvorenia: __/__/__

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neskladujte pri teplote nad 30 °C.

Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/0/00/000/000

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xoanacyl 1 g filmom obalené tablety citrónan železitý (ako koordinačný komplex)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xoanacyl a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako začnete užívať Xoanacyl
3. Ako užívať Xoanacyl
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xoanacyl
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xoanacyl a na čo sa používa

Xoanacyl je liek, ktorý účinkuje tak, že viaže fosfor a zároveň obsahuje železo. Liek sa používa u dospelých s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú vysokú hladinu fosforu v krvi a nedostatok železa.

Pacienti s chronickou poruchou funkcie obličiek nedokážu dostatočne odstrániť fosfor z tela. To môže viesť k vysokej hladine fosforu v krvi, čo môže spôsobiť ukladanie vápnika v tkanivách (kalcifikáciu), čo spôsobuje problémy, ako napríklad sčervenanie očí, svrbenie kože a bolesť kostí.

Fosfor je prítomný v mnohých potravinách. Xoanacyl sa viaže na fosfor z potravy v tráviacom trakte (žalúdku a črevách), a tým bráni jeho vstrebávaniu do krvi. Fosfor, ktorý je naviazaný na Xoanacyl, sa potom vylučuje z tela v stolici.

Pacienti s chronickou poruchou funkcie obličiek môžu mať nižšiu hladinu železa. Nízka hladina železa môže spôsobiť anémiu (nízku hladinu červených krviniek). Xoanacyl poskytuje telu železo.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako začnete užívať Xoanacyl

Liečba sa má začať pod dohľadom vášho lekára.

Neužívajte Xoanacyl

- ak ste alergický na citrónan železitý (ako koordinačný komplex) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedený v časti 6),
- ak máte závažné ochorenie žalúdka alebo čriev,
- ak máte hemochromatózu, ochorenie, ktoré spôsobuje, že telo vstrebáva príliš veľa železa z potravín, ktoré konzumujete, alebo akúkoľvek inú poruchu spojenú s absorpciou vysokých hladín železa.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Xoanacyl, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak máte:

- zápal čriev alebo krvácanie žalúdka (pozri časť 2 „Neužívajte Xoanacyl“);
- pretrvávajúce závažné ochorenie žalúdka a čriev (pozri časť 2 „Neužívajte Xoanacyl“).

Deti a dospelávajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Xoanacyl sa neskúmala u detí a dospelávajúcich.

Iné lieky a Xoanacyl

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Počas liečby liekom Xoanacyl sa nemajú používať tieto lieky:

- lieky obsahujúce hliník a používané na zníženie kyslosti v žalúdku: antacidá, ako je hydroxid hliníty,
- iné lieky obsahujúce železo, ktoré sa užívajú ústami.

-

Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste tieto lieky užívali najmenej 2 hodiny pred liekom Xoanacyl alebo po ňom.

- liek na liečbu hypotyreózy (nedostatok hormónu štítnej žľazy): levotyroxín. Dávku levotyroxínu bude možno potrebné upraviť počas liečby liekom Xoanacyl,
- antibiotické lieky na liečbu bakteriálnych infekcií: ciprofloxacín, levofloxacín, doxycyklín, cefdinir,
- lieky na liečbu Parkinsonovej choroby: levodopa, benserazid, entakapón,
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku: kaptopril, metyldopa,
- liek, ktorý sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy, Wilsonovej choroby, cystinúrie, otravy olovom: penicilamín,
- lieky používané na liečbu úbytku kostnej hmoty a pomoc pri obnove kostí: alendronát sodný, vápnik,
- lieky obsahujúce vápnik a horčík a používané na zníženie kyslosti žalúdka: antacidá, ako sú oxidy, hydroxidy alebo soli horčíka a vápnika.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Nie je známe, či má Xoanacyl nejaký vplyv na nenarodené deti. Liek Xoanacyl sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu otehotnieť a nepoužívajú antikoncepciu. Ak môžete otehotnieť, musíte počas liečby používať antikoncepciu. Ak počas liečby otehotníete, musíte sa poradiť s lekárom.

Dojčenie

Nie je známe, či Xoanacyl prechádza do materského mlieka. Ak chcete počas používania tohto lieku dojsť svoje dieťa, informujte o tom svojho lekára. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte prerušiť dojčenie alebo sa vyvarovať liečby liekom Xoanacyl.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Xoanacyl nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Xoanacyl obsahuje farbivo žlté oranžové FCF (E110) a červené allura AC (E129).

Tieto pomocné látky môžu spôsobiť alergické reakcie.

3. Ako užívať Xoanacyl

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho <lekára> <alebo> <lekárnik>.

Možno vám bolo odporúčané dodržiavať špeciálnu diétu, aby sa zabránilo zvýšeniu hladiny fosforu v krvi. V takom prípade musíte v tejto špeciálnej diéte pokračovať, aj keď užívate Xoanacyl.

Maximálna dávka je 12 filmom obalených tabliet denne.

Odporúčaná počiatočná dávka je:

- Ak nie ste na dialýze: 1 filmom obalená tableta trikrát denne, s hlavnými jedlami dňa alebo bezprostredne po nich;
- Ak ste na dialýze a ešte ste nedostali liek, ktorý znižuje vašu hladinu fosforu: 1 alebo 2 filmom obalené tablety trikrát denne, s hlavnými jedlami dňa alebo bezprostredne po nich,
- Ak ste na dialýze a už ste užívali liek, ktorý znižuje hladinu fosforu: 2 filmom obalené tablety trikrát denne s hlavnými jedlami dňa alebo bezprostredne po nich.

Váš lekár môže znížiť alebo zvýšiť počiatočnú dávku v závislosti od hladiny železa a fosforu v krvi. Váš lekár bude pravidelne monitorovať krvné testy na železo a hladinu fosforu. Tieto krvné testy môžu byť súčasťou vašich bežných testov na ochorenie obličiek.

Ak máte závažné ochorenie pečene, odporúčaná začiatočná dávka je 1 filmom obalená tableta trikrát denne.

Spôsob užívania

Filmom obalené tablety prehltajte celé a zapite jedným pohárom vody. Filmom obalené tablety nežuvajte ani nedrhte, pretože železo môže spôsobiť zmenu farby úst a zubov.

Váš lekár vám oznámi, koľko filmom obalených tabliet máte užívať pri každom jedle.

Ak užijete viac lieku Xoanacyl, ako máte

Ak ste omylom užili príliš veľa filmom obalených tabliet lieku Xoanacyl, ihneď kontaktujte lekára alebo toxikologické centrum.

Môžete mať pocit nevoľnosti alebo hnačku, bolesť brucha, bolesť hlavy, pocit podráždenia alebo ospalosti. Lekár vám možno bude musieť podať liečbu na odstránenie nadbytočného železa z vášho tela.

Môžete mať príliš nízku hladinu fosforu v krvi. Lekár môže vašu liečbu dočasne prerušiť.

Ak zabudnete užiť Xoanacyl

Užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase s jedlom. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Xoanacyl

Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní lieku Xoanacyl tak dlho, ako vám to predpíše lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pozorovali sa nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka

- zmena farby stolice,

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 osobu z 10):

- bolesť brucha, nepríjemný pocit a/alebo opuch,
- nevoľnosť (nauzea)
- zápcha
- zažívacie ťažkosti (dyspepsia)
- plynatosť

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 osobu zo 100):

- nízka hladina fosforu pozorovaná vo výsledkoch krvných testov
- krv v stolici,
- hemoroidy

Neznáme (častotť nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- vysoké hladiny železa pozorované pri výsledkoch krvných testov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xoanacyl

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaštičke a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Fľašku uchováajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Po prvom otvorení fľašky použite do 2 mesiacov.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xoanacyl obsahuje

- Liečivo je citrónan železitý (ako koordinačný komplex). Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 g citrónanu železitého (ako koordinačný komplex obsahujúci 210 mg trojmocného železa).
- Ďalšie zložky sú predželatinovaný škrob a stearan vápenatý v hlavnej tablete a hypromelóze, oxid titaničitý (E171), triacetín, farbivo žlté oranžová FCF (E110), červené allura AC (E129) a indigokarmín (E132) obalené filmom (pozri časť 2 „Xoanacyl obsahuje farbivo žlté oranžová FCF a červené allura AC“).

Ako vyzerá Xoanacyl a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú broskyňovej farby, oválneho tvaru (dĺžka 19 mm, hrúbka 7,2 mm a šírka 10 mm), s reliéfnym nápisom „KX52“ na jednej strane.

Filmom obalené tablety sú balené vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) utesnených polypropylénovými skrutkovacími detskými bezpečnostnými uzávermi, tepelne zatavenou hliníkovou fóliou s polyetylénovou vložkou a dvoma vreckami so silikagélom na ochranu lieku pred vlhkosťou.

Každá škatuľka obsahuje jednu fľašku s 200 filmom obalenými tabletami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AVEROA SAS
11 Avenue Paul Verlaine
38100 Grenoble
Francúzsko

Výrobca

Patheon Francúzsko
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>