

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rienso 30 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 30 mg желязо под формата на ферумокситол (iron as ferumoxytol). Всеки флакон със 17 ml разтвор съдържа 510 mg желязо под формата на ферумокситол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор
Черен до червеникаво-кафяв разтвор
Осмоалалитет: 270-330 mosm/kg
pH: 6,5 до 8,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rienso е предназначен за интравенозно лечение на желязодефицитна анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).

Диагностицирането на дефицит на желязо трябва да се основава на съответните лабораторни изследвания (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Rienso трябва да се прилага само ако има на разположение персонал, обучен да оценява и овладява анафилактични реакции, в среда, в която са осигурени всички средства за реанимация.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност, включително проследяване на кръвното налягане и пулса, по време на и най-малко 30 минути след всяка инфузия на Rienso. Освен това, пациентите трябва да са поставени в лежачо или полулежачо положение по време на инфузията и най-малко 30 минути след това (вж. точка 4.4).

Дозировка

Курс на лечение

Препоръчителният курс с Rienso се основава на стойността на хемоглобина и телесното тегло на пациента преди лечението, както са посочени в Таблица 1.

Всяка доза от 510 mg се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на най-малко 15 минути. За пациенти, получаващи две дози, втората инфузия от 510 mg трябва да се приложи 2 до 8 дни по-късно, както е посочено в Таблица 1.

Таблица 1: Таблица за препоръчително дозиране за приложение на Rienso

Хемоглобин	Общо количество Rienso, което трябва да се приложи mg желязо (брой флакони)	
	≤50 kg телесно тегло	>50 kg телесно тегло
>10-12 g/dl	510 mg желязо (1 флакон)	2 × 510 mg желязо (2 флакона)
≤10 g/dl	2 × 510 mg желязо (2 флакона)	2 × 510 mg желязо (2 флакона)

Максималната доза е 1020 mg (2 флакона) и двете дози Rienso не трябва да се прилагат едновременно.

Rienso не трябва да се прилага при пациенти, ако хемоглобинът им е над 12 g/dl, сатурацията на серумния трансферин (TSAT) е по-висока от 50%, или ако феритинът е над 800 ng/ml (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да се оценяват повторно не по-рано от един месец след завършване на курс на лечение с Rienso и оценяването трябва да включва лабораторно изследване на хематологичните показатели и желязото в кръвта.

Повторно лечение

За поддържането на желаното ниво на хемоглобина, може да се приложи повторно лечение с Rienso, след като пациентът отново е оценен и е потвърден дефицит на желязо. За поддържащо лечение и проследяване на пациента трябва да се следват препоръките на настоящите ръководства (напр. ревизираното Европейско ръководство за добра практика).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rienso при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни. Поради това Rienso не трябва да се прилага на деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 5.1).

Специални популации – пациенти на хемодиализа

За пациенти на хемодиализа Rienso трябва да се прилага след стабилизиране на кръвното налягане и след поне един час от хемодиализата на пациента.

Чернодробно увреждане

Rienso не е бил изпитван специално при пациенти с чернодробно увреждане; клиничният опит е ограничен до 8 пациенти. При пациенти с чернодробна дисфункция желязо трябва да се прилага парентерално само след внимателна оценка на съотношението полза/риск. Не се препоръчва промяна на дозировката, посочена в Таблица 1.

Начин на приложение

Интравенозно приложение чрез инфузия

Rienso трябва да се прилага като инфузия в 50-250 ml стерилен 0,9% натриев хлорид или стерилна 5% глюкоза в продължение на най-малко 15 минути (вж. точки 6.3 и 6.6)

4.3 Противопоказания

Употребата на Rienso е противопоказана в случаи на:

- Свръхчувствителност към активното вещество, към Rienso или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Пациенти с каквато и да е анамнеза за известна лекарствена алергия, включително свръхчувствителност към други парентерални продукти на желязото.
- Данни за претоварване с желязо
- Анемия, която не е причинена от дефицит на желязо

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Парентерално прилаганите препарати на желязото могат да предизвикат реакции на свръхчувствителност, включително сериозни и потенциално фатални анафилактични/анафилактоидни реакции. Реакции на свръхчувствителност са съобщавани и след парентерални комплекси на желязото в дози, които преди това не са предизвиквали събития.

Рискът е повишен при пациенти с известни алергии, в това число лекарствени алергии, включително пациенти с анамнеза за тежка астма, екзема или друга атопична алергия (вж. точка 4.3).

Има и повишен риск от реакции на свръхчувствителност към парентерални комплекси на желязото при пациенти с имунни или възпалителни заболявания (напр. системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит).

Rienso трябва да се прилага само, когато персонал, обучен да оценява и овладява анафилактични реакции, е непосредствено на разположение и в среда, в която са осигурени всички средства за реанимация. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност, включително следене на кръвното налягане и пулса, по време на и за най-малко 30 минути след всяка инфузия на Rienso. Освен това, пациентите трябва да са поставени в лежачо или полулежачо положение по време на инфузията и най-малко 30 минути след това.

При възникване на реакции на свръхчувствителност или признаци на непоносимост по време на прилагането, лечението трябва да се преустанови незабавно. Необходимо е наличието на условия за сърдечно-белодробна реанимация и средства за овладяване на остри анафилактични/анафилактоидни реакции, включително инжекционен разтвор на адреналин 1:1000. Допълнително лечение с антихистамини и/или кортикостероиди трябва да се прилага, ако е необходимо.

В постмаркетингови условия са наблюдавани фатални и животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност при прилагане на Rienso. Клиничните прояви включват реакции от анафилактичен тип със сърдечен арест/кардиореспираторен арест, клинично значима хипотония, синкоп и неконтактност (вж. точка 4.8).

При пациенти в старческа възраст (> 65 години) или пациенти с множество съпътстващи заболявания, при които се развива сериозна реакция на свръхчувствителност, може да има по-тежки изходи.

Хипотония

Съобщавани са тежки нежелани лекарствени реакции на клинично значима хипотония. Хипотонията може да възникне след приложение на Rienso със или без придружаващи признаци на свръхчувствителност (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипотония след всяко приложение на Rienso.

Претоварване с желязо

Rienso не трябва да се прилага при пациенти с претоварване с желязо. Rienso не трябва да се прилага при пациенти, ако хемоглобинът им е над 12 g/dl, сатурацията на серумния трансферин (TSAT) е по-висока от 50%, или ако феритинът е над 800 ng/ml (вж. точка 4.2).

Имунологично заболяване или инфекция

Парентералното желязо трябва да се използва внимателно при пациенти с имунологично заболяване или остра или хронична инфекция. Не се препоръчва приложение на Rienso при пациенти с бактериемия.

Повторно лечение/продължителна употреба

За повторното лечение с Rienso са налични ограничени клинични данни и липсват клинични данни относно продължителната употреба. За информация относно постмаркетинговия опит вижте точка 5.1.

Съдържание на етанол и натрий

Този лекарствен продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), под 100 mg на флакон от 17 ml.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий на флакон от 17 ml, т.е. на практика не съдържа натрий.

Изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Приложението на Rienso може преходно да повлияе върху диагностичните възможности на изследването с ЯМР.

Планираните изследвания с ЯМР трябва да се провеждат преди приложението на Rienso.

Ефектът върху съдовото изобразяване с ЯМР продължава приблизително 1-2 дни, докато диагностичното изобразяване на тъкани може да бъде повлияно до 6 месеца.

ЯМР изображенията могат да се интерпретират по-рано от специалисти, които знаят за скорошното приложение на Rienso или с помощта на МР пулсови секвенции T1 или протонна плътност.

Rienso няма да окаже влияние върху образни диагностични методи като рентгенография, компютърна томография (КТ), позитронна емисионна томография (ПЕТ), еднофотонна емисионна компютърна томография (СПЕКТ), ултразвукова или радионуклидна диагностика.

Взаимодействия със серологични изследвания

В 24-те часа след приложение на Rienso лабораторните изследвания могат да покажат по-високи стойности на серумно желязо и желязо, свързано с трансферин, чрез измерване и на желязото в комплекса на Rienso.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Както при всички парентерални желязосъдържащи препарати, абсорбцията на перорално приеманото желязо се редуцира при едновременно приложение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал и бременност

Липсват достатъчно и добре контролирани проучвания на Rienso при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради това е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск преди употреба по време на бременност, като Rienso трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост (вж. точка 4.4).

Желязодефицитна анемия през първия триместър на бременността може в много случаи да се лекува с перорално желязо. Лечението с Rienso трябва да се ограничи до втория и третия триместър, ако се прецени, че ползата превишава потенциалния риск както за майката, така и за фетуса.

Rienso не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват адекватна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали Rienso се екскретира в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на Rienso в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с Rienso, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Фертилитет

Не са забелязани нежелани ефекти върху фертилитета или общия репродуктивен статус при възрастни плъхове (вж. точка 5.3). В едно проучване на пренаталното и постнаталното развитие при плъхове са били забелязани нежелани ефекти върху половото съзряване и способността за възпроизвеждане в поколението F1 (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rienso повлиява с малка степен способността за шофиране и работа с машини. В случай на симптоми на замаяване, обърканост или световъртеж след приложение на Rienso, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини, докато симптомите изчезнат.

Проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини не са провеждани.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания, включващи 1562 участници с хронично бъбречно заболяване, нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при 7,9% от пациентите, които са получавали Rienso, 0,2% от които са били счестени за сериозни.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били стомашно-чревни симптоми (диария, запек, гадене и повръщане), главоболие, замаяност и хипотония, всички възникващи при по-малко от 2,5% от пациентите. Серозните реакции на свръхчувствителност или хипотония са нечести (по-малко от 1 случай на 100 пациенти) и са били съобщавани при 0,2% (3/1562) от участниците с хронично бъбречно заболяване, които са получавали Rienso по време на клиничните проучвания. Един от тези три случая е описан и като анафилактична реакция.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В Таблица 2 са представени всички нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, в които 1562 участници с хронично бъбречно заболяване са получили по две инжекции по 510 mg Rienso през интервал от 2 до 8 дни, и постмаркетинговият опит.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания и постмаркетинговият опит

СИСТЕМО-ОРГАНЕН КЛАС	ЧЕСТИ (≥1/100 до <1/10):	НЕЧЕСТИ (≥1/1 000 до <1/100):	РЕДКИ (≥1/10 000 до 1/1 000):	САМО НЕИЗВЕСТНА ЧЕСТОТА (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Еозинофилия	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност включително анафилаксия*		Животозастрашаващи анафилактични/анафилактични реакции*
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит Увеличен апетит	Дехидратация Подагра Хиперкалиемия	
Нарушения на нервната система		Замаяност Дисгеузия Главоболие Сомнолентност Усещане за парене	Парестезии	Синкоп Неконтактност, Загуба на съзнание
Нарушения на очите			Повишено слъзоотделяне Замъглено зрение	
Сърдечни нарушения				Тахикардия/аритмия, Сърдечен арест Кардио-респираторен арест Инфаркт на миокарда Цианоза Застойна сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотония (хипотония, понижено кръвно налягане) Зачервяване (зачервяване, топли вълни) Хипертония (хипертония, повишено кръвно налягане)		Вазодилатация

СИСТЕМО-ОРГАНЕН КЛАС	ЧЕСТИ (≥1/100 до <1/10):	НЕЧЕСТИ (≥1/1 000 до <1/100):	РЕДКИ (≥1/10 000 до 1/1 000):	С НЕИЗВЕСТНА ЧЕСТОТА (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея	Епистаксис	Бронхоспазъм Кашлица Хипервентилация Хипоксия Оток на ларинкса Фарингеален оток Респираторен аритъм Дихателна недостатъчност Дразнене на гърлото Стягане в гърлото Хриптене
Стомашно-чревни нарушения		Диария Запек Гадене Болка в корема (раздуване на корема, болка в горната част на корема, дискомфорт в корема) Повръщане Промяна в цвета на изпражненията	Сухота в устата Диспепсия Глосодиния	Подуване на устните Оток на езика
Хепато-билиарни нарушения			Нарушена функция на черния дроб	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив (обрив, генерализиран обрив, сърбящ обрив, уртикария) Сърбеж (генерализиран сърбеж) Екхимози Изпотяване (хиперхидроза, нощни изпотявания) Кожна хиперпигментация Кожна реакция		Ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна/ставна болка или скованост (артралгия, миалгия, мускулна слабост, скованост на скелетните мускули) Болка в гърба Мускулни спазми		

СИСТЕМО-ОРГАНЕН КЛАС	ЧЕСТИ (≥1/100 до <1/10):	НЕЧЕСТИ (≥1/1 000 до <1/100):	РЕДКИ (≥1/10 000 до 1/1 000):	С НЕИЗВЕСТНА ЧЕСТОТА (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране (парене на мястото на инфузиране/инжектиране, болка, реакция, подуване, затопляне, кръвоизлив, възпаление, обрив)	Умора (астения, умора) Болка в гърдите (дискомфорт в гърдите, болка в гърдите) Тръпки Треска (чувство за горещина, пирексия)		Промяна на цвета на мястото на инжектиране Сърбеж на мястото на инжектиране
Изследвания		Повишен серумен феритин	Понижена кръвна захар	Липсващ пулс Понижена кислородна сатурация
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Контузия		

Описание на избрани нежелани реакции

В клинични проучвания нежеланите лекарствени реакции, водещи до прекратяване на лечението и възникващи при ≥2 пациенти, лекувани с Rienso, са включвали хипотония, оток на мястото на инфузията, повишени нива на серумен феритин, болка в гръдния кош, диария, замаяност, екхимози, сърбеж, хронична бъбречна недостатъчност и уртикария.

*В постмаркетингови условия са наблюдавани фатални и животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност при предлагане на Rienso (вж. точки 4.3 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9. Предозиране

Липсват данни от клинични проучвания за предозиране на Rienso при хора. По време на постмаркетинговата фаза при няколко пациенти е имало предозиране с Rienso от 1 g в ден 1 до 2,5 g за 21 дни. Бил е наблюдаван само един случай на лек обрив. Приложението на по-високи дози Rienso може да доведе до кумулиране на желязото в депа, потенциално водещо до хемосидероза.

Периодичното проследяване на лабораторните показатели за натрупване на желязото като серумен трансферин и сатурация на трансферин, дава възможност да се разпознае кумулирането на желязо. Въпреки това трябва да се внимава при интерпретиране на нивата на серумното желязо в 24-те часа след приложение на Rienso, тъй като лабораторните тестове

могат да покажат по-високи стойности на серумно желязо и желязо, свързано с трансферин, чрез измерване и на желязото, съдържащо се в Rienso. Вижте точка 4.4 за претоварването с желязо, и точка 4.2 за насоки за дозиране.

Предозирането трябва да се лекува, ако е необходимо, с хелатообразуватели, свързващи желязо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Все още неопределена, АТС код: Все още неопределен

Механизъм на действие

Rienso представлява желязно-въглехидратен колоиден комплекс. Той включва частици от железен оксид с ядро от железен оксид, обвито с полиглюкоза-сорбитол карбоксиметилетер. Обвивката изолира биоактивното желязо от плазмените компоненти докато желязно-въглехидратният комплекс навлезе в макрофагите на ретикуло-ендотелната система на черния дроб, слезката и костния мозък. След това желязото се освобождава интрацелуларно от желязно-въглехидратния комплекс във везикули в макрофагите. След това желязото влиза в интрацелуларното депо (напр. феритин) или се прехвърля към плазмения трансферин за транспортиране до еритроидните прекурсорни клетки за включване в хемоглобин.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Rienso (кумулятивна доза 1,02 грама) за лечение на дефицит на желязо при пациенти с хронично бъбречно заболяване с желязодефицитна анемия са били оценявани в три рандомизирани, открити, контролирани клинични проучвания (Проучвания 1, 2 и 3). Основните резултати за ефикасност към Ден 35 от контролираната фаза на всяко проучване са показани в Таблица 3. Това включва изходното ниво и средната промяна към Ден 35 на хемоглобин (Hb, g/dl), сатурацията на трансферин (TSAT, %) и феритин (ng/ml), както и делът на участниците, които са показали отговор по отношение на Hb към Ден 35 (дефиниран като делът на участниците с повишение на Hb от поне 1,0 g/dl) във всяка група на лечение за Проучвания 1, 2 и 3.

Таблица 3: Обобщение на крайните точки за ефикасност към Ден 35 (Intent to Treat популация)

Крайни точки	Проучване 1 Хронично бъбречно заболяване без хемодиализа		Проучване 2 Хронично бъбречно заболяване без хемодиализа		Проучване 3 Хронично бъбречно заболяване с хемодиализа	
	Rienso n = 226	Перорално желязо n = 77	Rienso n = 228	Перорално желязо n = 76	Rienso n = 114	Перорално желязо n = 116
Изходно ниво на Hb (средно ± SD, g/dl)	9,9 ± 0,8	9,9 ± 0,7	10,0 ± 0,7	10,0 ± 0,8	10,6 ± 0,7	10,7 ± 0,6
Промяна на Hb от Изходно ниво към Ден 35 (средно ± SD, g/dl)	1,2* ± 1,3	0,5 ± 1,0	0,8* ± 1,2	0,2 ± 1,0	1,0* ± 1,1	0,5 ± 1,1
Дял на лица с отговор по отношение на Hb (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
Изходно ниво на TSAT (средно ± SD, %)	9,8 ± 5,4	10,4 ± 5,2	11,3 ± 6,1	10,1 ± 5,5	15,7 ± 7,2	15,9 ± 6,3
Промяна на TSAT от изходното ниво към Ден 35 (средно ± SD, %)	9,2 ± 9,4	0,3 ± 4,7	9,8 ± 9,2	1,3 ± 6,4	6,4 ± 12,6	0,6 ± 8,3
Изходно ниво на феритин (средно ± SD, ng/ml)	123,7 ± 125,4	146,2 ± 136,3	146,1 ± 173,6	143,5 ± 144,9	340,5 ± 159,1	357,6 ± 171,7
Промяна на феритин от изходното ниво към Ден 35 (средно ± SD, ng/ml)	300,7 ± 214,9	0,3 ± 82,0	381,7 ± 278,6	6,9 ± 60,1	233,9 ± 207,0	-59,2 ± 106,2

* p<0,001 за основната крайна точка за ефикасност

Hb = хемоглобин; TSAT = сатурация на трансферин; SD = стандартно отклонение

И в трите проучвания пациенти с хронично бъбречно заболяване и желязодефицитна анемия са били рандомизирани за лечение с Rienso или перорално желязо. Rienso е бил прилаган под формата на две интравенозни инжекции от 510 mg (през интервал от 2 до 8 дни), а пероралното желязо (железен фумарат) е било прилагано в обща дневна доза 200 mg елементарно желязо в продължение на 21 дни. Основните резултати от проучванията са оценявали промяната на хемоглобина от изходното ниво до Ден 35. В проучвания 1 и 2 са били включени пациенти с хронично бъбречно заболяване без хемодиализа, а в проучване 3 са били включени пациенти на хемодиализа.

В проучване 1 средната възраст на пациентите е била 66 години (диапазон от 23 до 95); 60% са били жени; 65% са били от европейската раса, 32% - от негроидната раса, а 2% са били от други раси. В групите на лечение с Rienso и перорално желязо съответно 42% и 44% от пациентите са получавали лекарствени продукти, стимулиращи еритропоезата, на изходно ниво.

В проучване 2 средната възраст на пациентите е била 65 години (диапазон от 31 до 96); 61% са били жени; 58% са били от европейската раса, 35% - от негроидната раса, а 7% са били от други раси. В групите на лечение с Rienso и перорално желязо съответно 36% и 43% от пациентите са получавали лекарствени продукти, стимулиращи еритропоезата, на изходно ниво.

В проучване 3 средната възраст на пациентите е била 60 години (диапазон от 24 до 87); 43% са били жени; 34% са били от европейската раса, 59% - от негроидната раса, а 7% са били от други раси. Всички пациенти са получавали лекарствени продукти, стимулиращи еритропоезата, на изходно ниво.

След завършване на контролираната фаза на всяко от проучванията фаза 3, пациентите, които са имали дефицит на желязо и анемия, са могли по желание да бъдат лекувани отново и да получат две допълнителни интравенозни инжекции от 510 mg Rienso до обща кумулативна доза 2,04 g. Общо 69 пациенти са получили обща кумулативна доза 2,04 g. Нежеланите лекарствени реакции след това повторно приложение на Rienso са били подобни по естество и честота на наблюдаваните след първите две интравенозни инжекции.

В едно плацебо-контролирано кръстосано проучване 713 пациенти с хронично бъбречно заболяване са получили една доза от 510 mg Rienso и плацебо. Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при тези пациенти, са били подобни по естество и честота на наблюдаваните в другите клинични проучвания.

Постмаркетингови данни от клиники по хемодиализа в Съединените щати

Ретроспективните данни от наблюдения от три големи клиники по хемодиализа в САЩ за период от 1 година са включвали лечението на повече от 8 600 пациенти с над 33 300 приложени дози Rienso; почти 50% от пациентите са получили повторно приложение на 4 или повече дози Средното ниво на хемоглобина се е повишило (0,5-0,9 g/dl) след лечението и се е стабилизирало в диапазона 11-11,7 g/dl за 10-месечния период след приложението; при повторното приложение не са били открити нови сигнали по отношение на безопасността.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rienso в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на желязодефицитна анемия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичното (ФК) поведение на Rienso е било изследвано при здрави лица и при пациенти с хронично бъбречно заболяване, стадий 5D на хемодиализа. Rienso е показал дозозависимо, ограничено от капацитета елиминиране от плазмата с полуживот приблизително 16 часа при хората. Клирънсът (CL) е бил понижен при по-големи дози Rienso. Обемът на разпределение (Vd) е съответствал на плазмения обем, а стойностите на средната максимална наблюдавана плазмена концентрация (C_{max}) и терминалният полуживот ($t_{1/2}$) са се увеличавали с дозата. Изчислените стойности на CL и Vd след две дози от 510 mg Rienso, приложени интравенозно в рамките на 24 часа, са били съответно 69,1 ml/час и 3,3 l. C_{max} и времето за достигане на максимална концентрация (t_{max}) са били съответно 206 $\mu\text{g/ml}$ и 0,32 часа. Скоростта на инфузията не е оказала влияние върху ФК показателите на Rienso. Не са били наблюдавани разлики във ФК показателите на Rienso при пациенти от различен пол. Rienso не се отстранява чрез хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, локална поносимост и имунотоксичност. При 4-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при плъхове след възстановяване 26 седмици, са били наблюдавани следните промени в черния дроб (фокални и мултифокални кръвоизливи, хеморагична некроза, хронично възпаление, и/или хиперплазия на жлъчните пътища) при женските животни (кумулятивна HED на дозовите групи, сравнена с безопасната многократно кумулативна доза за хора, от 5,1 до 10,5 към кумулативната терапевтична доза за хора (2 x 510 mg Fe), при човек с тегло 60 kg). При това проучване подобни ефекти не са наблюдавани при мъжки животни, както и при 13-седмично проучване за токсичността при многократно прилагане при плъхове (без възстановяване). Както се вижда от клиничните данни няма доказателства, че тези ефекти, наблюдавани при женски плъхове са относими към хората

C Rienso не са провеждани проучвания за карциногенност.

Не са забелязани нежелани ефекти върху фертилитета или общия репродуктивен статус при плъхове, при които Rienso е прилаган интравенозно в дози до 18 mg Fe/kg/ден (еквивалентна доза за хора 2,9 mg Fe/kg/ден).

Прилагането на Rienso по време на органогенезата при плъхове в дози, токсични за майката от 100 mg Fe/kg/ден, е довело до намаляване на теглото на плодовете.

При зайци прилагането на Rienso по време на органогенезата е причинило намалено тегло на плодовете и външни и/или мекотъканни малформации (неправилно завъртани или сгънати предни и неправилно завъртани задни крайници, вътрешна хидроцефалия, липса на мозък, цепнато небце и микроглосия) при високата доза от 45,3 mg Fe/kg/ден за 14 дни (еквивалентна доза за хора 14,6 mg Fe/kg/ден), причиняваща само минимална токсичност при майката.

В едно проучване за пренатално и постнатално развитие при плъхове половото съзряване е било забавено при мъжките малки при високата доза от 60 mg Fe/kg/ден (еквивалентна доза за хора 9,7 mg Fe/kg/ден). При женските малки в групите със средна и висока доза от съответно 30 mg Fe/kg/ден и 60 mg Fe/kg/ден (еквивалентна доза за хора съответно 4,8 mg Fe/kg/ден и 9,7 mg Fe/kg/ден) половото съзряване е било забавено, а при някои женски е било забелязано прекъсване на естралния цикъл. Възможността за създаване на поколение (репродуктивна способност) е била понижена при мъжките при висока доза и при женските при средни и високи дози, независимо от това дали мъжките животни от F1 са били чифтосвани с женски от F1 или мъжките животни от F1 са били чифтосвани с нетретирани женски и обратно.

В едно проучване за лактация при плъхове е имало минимална екскреция в млякото на Rienso или на радиосактивност, получена от Rienso, след еднократно интравенозно приложение на приблизително 100 mg Fe/kg (еквивалентна доза за хора 16,1 mg Fe/kg, приблизително 2 пъти препоръчителната доза за хора от 510 mg на базата на mg/m²) от немаркирания или от маркирания с ⁵⁹Fe или с ¹⁴C продукт на лактиращи плъхове 10-11 дни след раждането, с пик 8 до 24 часа след приложението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полиглюкоза-сорбитол карбоксиметилетер (PSC)
Манитол
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

48 месеца

Срок на годност след първо отваряне и след разреждане за инфузия:

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 96 часа при температура 25 °С.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако че се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 4 часа при температура 25 °С.

6.4 Специални условия на съхранение

Rienso трябва да се смесва само със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или стерилна 5% глюкоза до крайна концентрация 2-8 mg желязо на ml.

Не трябва да се използват други интравенозни разтвори за разреждане и лекарствени средства. За инструкции относно разреждането вижте точка 4.2.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

17 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (хлоробутилова гума) и алуминиева обкатка.

Предлага се в опаковки по 1, 2, 6 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прилагане на Rienso

Флаконите са само за еднократна употреба.

Флаконите трябва да се огледат, за да е сигурно, че няма видими частици и повреди преди използването им.

Rienso трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез нов или съществуващ венозен достъп.

Прилагането трябва да става по следния начин:

Пациенти на хемодиализа:

Прилагането трябва да започне, когато кръвното налягане е стабилно и пациентът е преминал поне един час хемодиализа.

За всички пациенти:

- Приложете Riensol като инфузия, както следва:
 - 510 mg (един флакон), разредени в 50-250 ml стерилен 0,9% натриев хлорид или стерилна 5% глюкоза, приложени в продължение на най-малко 15 минути (концентрация 2-8 mg желязо на ml).
- Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност, включително следене на кръвното налягане и пулса, по време на и за най-малко 30 минути след всяка инфузия на Riensol. В допълнение на това, пациентите трябва да се поставят в лежачо или полулежачо положение по време на инфузията и за най-малко 30 минути след това.
- Прилагайте един флакон като инфузия. Втори флакон с лекарството трябва да се приложи като инфузия два до осем дни по-късно, ако е необходимо.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания
Тел.: +45 4677 1111
Факс: +45 4675 6640

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/774/001
EU/1/12/774/002
EU/1/12/774/003
EU/1/12/774/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 юни 2012 година

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробен информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Takeda Italia S.p.A.
Via Crosa 86
28065 Cerano (NO)
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и цп и всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на Rienso във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува съдържанието и формата на програмата за обучение, включително съобщения в медиите, начини на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Програмата за обучение има за цел да посочи рисковете и предупрежденията за реакции на свръхчувствителност, както и нуждата от наблюдение на пациентите по време на и след приложение.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Rienso се пуска на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, които се очаква да използват Rienso, имат достъп до/са снабдени със следния пакет за обучение:

- Контролен списък за медицинския специалист
- Сигнална карта на пациента

Контролният списък за медицинския специалист трябва да съдържа следните съобщения:

- Контролният списък трябва да включва кутийки за отметка за проверяване и документиране на:
 - Потвърждаване на подходящите условия (наличие на апаратура за спешна реанимация) преди приложение на ферумокситол
 - Пригодност на пациента
 - Противопоказания и предупреждения
 - Продължителност на приложение
 - Полулежачо положение по време на приложение
 - Продължителност на наблюдение на пациентите след приложение.

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните ключови съобщения:

- Информация относно повишения риск от сериозни, включително фатални реакции на свръхчувствителност: противопоказания, специални популации пациенти (напр. бременни жени, пациенти в старческа възраст), предупреждения, симптоми на реакции на свръхчувствителност, наблюдение от медицински специалисти в продължение на 30 минути след приложение, предупреждение за късно възникване на алергични реакции.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Условие	Дата
ПРУ трябва да проведе постмаркетингови проучвания за безопасност за по-нататъшно охарактеризиране на съображенията за безопасност по отношение на реакциите на свръхчувствителност. Проучването трябва да бъде отразено и при подаването на актуализирания ПУР. Краен доклад от проучването до:	31 юли 2016 г.
ПРУ трябва да проведе проучване за изследване на механизми на свръхчувствителност, свързана с експозицията на ферумокситол, в съответствие с протокол, съгласуван със CHMP. Краен доклад от проучването до:	31 октомври 2016 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Данни върху картонената кутия (опакровка с 1, 2, 6 или 10 флакона)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rienso 30 mg/ml инфузионен разтвор
Желязо под формата на ферумокситол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml съдържа 30 mg желязо
510 mg желязо/17 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
Полиглюкоза-сорбитол карбоксиметилетер (PSC)
Манитол
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
1 флакон
2 флакона
6 флакона
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/774/001
EU/1/12/774/002
EU/1/12/774/003
EU/1/12/774/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rienso 30 mg/ml инфузия
Желязо под формата на ферумокситол
Само за интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

510 mg/17 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: Информация за пациента

Rienso 30 mg/ml инфузионен разтвор

Желязо под формата на ферумокситол (Iron as ferumoxytol)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да получите това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rienso и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Rienso
3. Как се прилага Rienso
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rienso
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rienso и за какво се използва

Rienso е желязосъдържащ препарат, съдържащ активното вещество ферумокситол, който се прилага чрез вливане във вена. Той се използва за лечение на желязодефицитна анемия вследствие на липса на натрупано желязо при възрастни пациенти с ограничена бъбречна функция.

Желязото е основен елемент, необходим за образуването на хемоглобин - молекула в червените кръвни клетки, която позволява пренасянето на кислород в тялото. Когато в тялото няма достатъчно желязо, не може да се образува хемоглобин, което води до анемия (ниски нива на хемоглобин).

Целта на лечението с Rienso е да възстанови железните запаси на тялото.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Rienso

Преди да Ви предпише Rienso, лекарят ще е извършил кръвно изследване, за да се увери, че имате желязодефицитна анемия.

Не трябва да получавате Rienso:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към продукта или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате анамнеза за лекарствена алергия или сте имали сериозни алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) към други инжекционни препарати на желязото.
- ако имате претоварване с желязо (прекалено много желязо в тялото Ви).
- ако Вашата анемия не е причинена от дефицит на желязо.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да получите Rienso:

- ако имате анамнеза за алергия към лекарства.
- ако имате системен лупус еритематозус.
- ако имате ревматоиден артрит.
- ако имате тежка астма, екзема или други алергии.
- ако имате проблем с черния си дроб.
- ако имате проблеми с имунната си система.
- ако имате каквито и да било инфекции, включително инфекции, които са се разпространили в кръвообръщението Ви.
- ако имате планирано изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), тъй като това лекарство може да повлияе върху интерпретирането на скенирането. По същата причина, говорете с Вашия лекар или рентгенолог, ако сте получили Rienso в рамките на изминалите 6 месеца, и впоследствие е планирано изследване с ЯМР.

Rienso може да повлияе върху интерпретирането на резултатите от изследването Ви за желязо в кръвта.

Деца и юноши

Rienso не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Rienso

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност

Rienso не е изследван при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Ако сте бременна, не трябва да получавате Rienso.

Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да забременеете.

Ако можете да забременеете, трябва да използвате средства за контрацепция по време на лечението.

Ако забременеете по време на лечението, трябва да се посъветвате с Вашия лекар.

Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви приложат това лекарство или не.

Кърмене

Не е известно дали активното вещество в това лекарство може да преминава в кърмата. Ако кърмите, помолете Вашия лекар за съвет, преди да Ви приложат Rienso.

Шофиране и работа с машини

Някои хора може да почувстват замаяност, обърканост или световъртеж след лечението. Ако това Ви се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Rienso съдържа етанол и натрий

Това лекарство съдържа малки количества етанол (алкохол), под 100 mg на флакон от 17 ml.

Това лекарство съдържа по-малко от 23 mg натрий на флакон от 17 ml, т.е. на практика не съдържа натрий.

3. Как се прилага Rienso

Вашият лекар ще реши какво количество Rienso да Ви даде на базата на Вашето тегло и резултатите от кръвните Ви изследвания. Лечението, което ще получите, може да е с 1 или 2 флакона Rienso (всеки по 510 mg) чрез вливане, и всяка доза ще бъде приложена чрез вливане във вената. За пациенти, получаващи два флакона, вторият флакон ще се приложи чрез вливане два до осем дни след първото вливане. Вашият лекар ще реши дали са необходими

допълнителни дози Rienso и за колко време. Освен това ще следи резултатите от кръвните Ви изследвания, за да се избегне натрупване на желязо.

Вашият лекар или медицинска сестра ще приложи Rienso чрез вливане във вена. Вие ще сте в легнало положение и Вашето кръвно налягане и пулс ще се следят. Rienso ще се прилага в среда, в която всяка алергична реакция може да бъде подходящо и бързо овладяна.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдава внимателно по време на вливането и най-малко 30 минути след всяко вливане. Незабавно информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако започнете да се чувствате недобре. Те може да решат да спрат вливането.

Ако сте на хемодиализа, можете да получавате Rienso посредством вливане в продължение на 15 минути по време на хемодиализата.

Ако сте получили повече от необходимата доза Rienso

Предозирането може да причини натрупване на желязото в организма. Вашият лекар ще следи нивата на желязото, за да се избегне натрупване на желязо.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Уведомете Вашият лекар или медицинска сестра незабавно, ако получите някой от следващите признаци и симптоми, показващи **сериозни нежелани реакции**, по време на или скоро след лечение:

обрив, сърбеж, (внезапна) замаяност, световъртеж, (увеличаващо се) подуване, затруднено дишане, хриптене или някакви други проблеми, които може да получите.

При някои пациенти тези алергични реакции може да станат сериозни или животозастрашаващи (известни като анафилактични реакции). Тези реакции могат да бъдат свързани с усложнения от страна на сърцето и кръвообращението, загуба на съзнание и могат да доведат до смърт. Ако сте на възраст над 65 години или имате основно заболяване, например чернодробно или сърдечно заболяване, рискът от тежки последствия, включително смърт, след сериозна алергична реакция може да е по-висок.

Лекарите знаят за тези възможни нежелани реакции и ще Ви наблюдават по време на вливането и в продължение на най-малко 30 минути след това, и ще Ви осигурят спешно лечение, ако е необходимо.

Други нежелани реакции, за които трябва да уведомите Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако станат сериозни:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 пациенти)

- кръвене, подуване, насиняване, болка, обрив, възпаление или затопляне на мястото на вливане/инжектиране

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 пациенти)

- замаяност
- ниско кръвно налягане
- чувство на слабост или умора
- чувство на отпадналост или сънливост
- зачервяване, горещи вълни
- чувство за горещина, треска
- изпотяване, включително нощно изпотяване
- тръпки
- високо кръвно налягане (внезапно повишаване на кръвното налягане)
- кожен обрив, сърбеж, потъмняване на участък от кожата или ноктите, кръвонасяждане, уртикария
- усещане за парене по кожата
- недостиг на въздух
- диария
- запек
- болка/дискомфорт в стомаха
- раздуване на стомаха или газове
- гадене, повръщане
- промяна в цвета на изпражненията
- промени във вкуса
- повишен или намален апетит
- болка в мускули/стави, слабост или скованост, мускулни спазми
- главоболие
- болка/дискомфорт в гръдния кош
- болка в гърба
- промени в резултатите от кръвни изследвания (напр. показатели, свързани с желязото)
- алергична реакция, включително тежка алергична реакция (вж. раздел „сериозни нежелани реакции“)

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти)

- парене, боцкане, изтръпване или мравучкане по кожата
- обезводняване
- разстроен стомах/нарушено храносмилане
- кръвотечение от носа
- сухота в устата
- парене или мравучкане по езика/устата
- увеличено сълезно
- замъглено зрение
- подагра
- отклонения в кръвните изследвания (понижена захар, повишен калий, нарушена чернодробна функция, повишение на броя на даден вид бели кръвни клетки, т. е. еозинофилия)

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Следните сериозни нежелани реакции са били съобщавани скоро след приложение на Rienso:
- животозастрашаващи и фатални алергични реакции (анафилактична/анафилактоидна свръхчувствителност)
- сърдечно-съдови усложнения (засягащи сърцето и кръвообращението), включително сърдечен инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, сърцебиене, разширяване на кръвоносните съдове, промени в сърдечната честота, включително отслабен/липсващ пулс, спиране на сърцето, спиране на сърдечната дейност и дишането, синьо оцветяване на кожата и/или лигавиците поради липса на кислород в кръвта (цианоза)
- прилошаване/загуба на съзнание/неkontaktност
- внезапно подуване на кожата или лигавиците (ангиоедем), обрив по кожата

- хриптене (бронхоспазъм), кашлица, оток на горните дихателни пътища, затруднено дишане (промяна на честотата на дишане), невъзможност за дишане
- дразнене на гърлото, стягане в гърлото, подуване на устните, подуване на езика
- промяна на цвета на мястото на инжектиране, сърбеж и промяна на цвета на мястото на инжектиране

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rienso

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден на посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Преди прилагане флаконите ще бъдат огледани от лицето, прилагащо лекарството, за признаци на повреда или влошаване на качеството.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rienso

- Активното вещество е желязо под формата на ферумокситол 30 mg/ml.
- 1 ml от инфузионния разтвор съдържа 30 mg желязо под формата на ферумокситол.
- 17 ml инфузионния разтвор съдържа 510 mg желязо под формата на ферумокситол.
- Другите съставки са манитол, полиглюкоза-сорбитол карбоксиметилетер (PSC), натриев хидроксид (за корекция на pH), хлороводородна киселина (за корекция на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Rienso и какво съдържа опаковката

Rienso е черен до червеникаво-кафяв инфузионен разтвор.

Rienso се предоставя в стъклени флакони, съдържащи 17 ml.

Rienso се предлага в опаковки по 1, 2, 6 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup
Дания
Тел.: +45 4677 1111
Факс: +45 4675 6640

Производител:
Takeda Italia S.p.A.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium
Tél./Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Malta
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 659

Norge
Takeda Nycomed AS
Tlf: + 47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Ελλάδα
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6729570
gr.info@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

Polska
Takeda Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

France
Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Portugal
Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: + 46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти (вж. точка 3):

Прилагане на Rienso

Rienso трябва да се прилага само при наличие на персонал, обучен да оценява и да овладява анафилактични реакции. Rienso трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез нов или съществуващ венозен достъп.

Прилагането трябва да става по следния начин:

Пациенти на хемодиализа:

Прилагането трябва да започне, когато кръвното налягане е стабилно и пациентът е преминал поне един час хемодиализа.

За всички пациенти:

- Приложете Rienso като инфузия, както следва:
 - 510 mg (един флакон), разредени в 50-250 ml стерилен 0,9% натриев хлорид или стерилна 5% глюкоза, приложени в продължение на най-малко 15 минути (концентрация 2-8 mg желязо на ml).
- Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност, включително следене на кръвното налягане и пулса, по време на и за най-малко 30 минути след всяка инфузия на Rienso. В допълнение на това, пациентите трябва да се поставят в лежачо или полулежачо положение по време на инфузията и за най-малко 30 минути след това.
- Прилагайте един флакон като инфузия. Втори флакон с лекарството трябва да се приложи като инфузия два до осем дни по-късно, ако е показано
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Несъвместимости

- Rienso не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на инфузионните течности, посочени по-долу.
- Rienso трябва да се смесва само със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или стерилна 5% глюкоза до крайна концентрация 2-8 mg желязо на ml.
- Не трябва да се използват други интравенозни разтвори за разреждане и лекарствени средства.

Предозиране

- Предозирането трябва да се лекува, ако е необходимо, с хелатообразувател, свързващ желязо. За допълнителна информация вижте точка 4.9 от Кратката характеристика на продукта.

Стабилност и съхранение

- Срок на годност – 48 месеца
- Срок на годност след първо отваряне и след разреждане за инфузия:
- Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 96 часа при температура 25 °C.
- От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след първото отваряне или незабавно след разреждане. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 4 часа при температура 25 °C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се замразява.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРЕПОРЪЧВАНЕ НА ПРОМЯНА НА
УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, който вече е разрешен за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за Rienso, научните заключения на PRAC са, както следва:

Реакции на свръхчувствителност

По време на клинични проучвания са получени кумулативно 21 съобщения за случаи на свръхчувствителност (8 сериозни, 13 несериозни). Кумулативно от получаването на разрешение за употреба до момента на заключване на данните (data lock-point, DLP) на настоящия ПАДБ, са получени общо 527 постмаркетингови съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност, от които над 50% са били сериозни, включително животозастрашаващи алергични реакции (264 сериозни, 263 несериозни). Кумулативно са получени съобщения за общо 42 фатални случая. 29 от тях са били свързани с реакции на свръхчувствителност. В рамките на ограниченията, свързани с постмаркетинговото съобщаване, може да се изчисли следната честота на съобщаване: Към 30 юни 2014 г. кумулативната обща честота на постмаркетингови съобщения за свръхчувствителност, базирана на 2 g на лице годишно е: $527/266\ 914 \times 100 = 0,20\ \%$. През този обхванат от ПАДБ период са получени съобщения за 45 нови случая на реакции на свръхчувствителност: 24 сериозни, включително един фатален случай, за който вече е имало съобщение като част от получената в последния момент информация в предходния ПАДБ, и 21 несериозни случая.

След DLP на настоящия ПАДБ са получени съобщения за още 6 фатални случая на реакции на свръхчувствителност към ферумокситол. Две от тези съобщения са включени от ПРУ като получена в последния момент информация в този ПАДБ. Допълнителните четири случая са съобщени след подаването на този ПАДБ за оценяване. Шестте фатални случая на свръхчувствителност са съобщени в САЩ и са възникнали при пациенти в старческа възраст (> 65 години) със съпътстващи заболявания. Един пациент е имал анамнеза за предходна лекарствена алергия. В 5 от тези 6 случая ферумокситол е прилаган чрез интравенозна инжекция (бърза или бавна интравенозна инжекция), за оставащия случай начинът на приложение не е известен.

Трябва да се отбележи, че 28 от 35-те фатални случая на реакции на свръхчувствителност са възникнали при пациенти в старческа възраст (> 65 години). Няма данни, че рискът от реакции на свръхчувствителност като такъв е повишен при пациенти в старческа възраст, въпреки това при тези пациенти е налице повишен риск от усложнения.

Като се има предвид кумулативния брой получени съобщения за реакции на свръхчувствителност (сериозни, несериозни), включително 35 фатални случая, PRAC счете за необходими нови допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, в допълнение към вече въведените като част от предходния ПАДБ, и препоръча в точка 4.4 на КХП да се добави предупреждение относно тежестта на изхода от реакциите на свръхчувствителност при пациенти на възраст над 65 години или със съпътстващи заболявания.

Влияние върху изследвания с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Към днешна дата не са получени спонтанни постмаркетингови съобщения за влияние върху ЯМР. В рамките на този ПАДБ от ПРУ е предоставен допълнителен преглед на литературата, цитиращ 9 свързани публикации, посветени на ферумокситол и ЯМР. Публикувани са 4 съобщения за случаи, описващи супрапараманитните ефекти на ферумокситол върху изследванията с ЯМР и подчертаващи важността на това рентгенологите да бъдат уведомени, ако даден пациент е получил ферумокситол преди изследването. Въз основа на ограничен брой съобщени случаи влиянието на ферумокситол върху интерпретацията на ЯМР, вследствие на уникалната му кристална структура, изглежда се забелязва най-вече през първите няколко седмици след приложение и, на базата на данни при животни, се изчерпва в рамките на 3 месеца. ПРУ е на мнение, че настоящата КХП за ЕС отразява точно актуалната литература и предоставя адекватни указания за лекарите в ЕС. Въпреки това, ПРУ признава, че Rostoker и Cohen препоръчват най-малко 6 месеца между приложението на ферумокситол и изследването,

което се основава на проучването с 6 здрави доброволци, публикувано от Storey et al. Ето защо ПРУ предлага като част от този ПАДБ да се промени настоящото предупреждение в точка 4.4 на КХП, така че да отрази, че е възможно да се получи влияние върху ЯМР до 6 месеца след приложение на ферумокситол, с което PRAC се е съгласила.

По тази причина, като се имат предвид наличните данни за реакции на свръхчувствителност и влияние върху изследванията с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), PRAC счита, че се налагат промени в продуктовата информация.

CHMP приема научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения за Riensо CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения продукт, съдържащ активното вещество ферумокситол, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна в условията на разрешението за употреба.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба