

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rienso 30 mg/ml infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje ferrum 30 mg ve formě ferumoxytolu.

Jedna injekční lahvička se 17 ml roztoku obsahuje ferrum 510 mg ve formě ferumoxytolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Černý až červenohnědý roztok

Osmolalita: 270 – 330 mOsm/kg

pH: 6,5 až 8,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rienso je indikován k intravenózní léčbě anémie z nedostatku železa u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease - CKD).

Diagnóza nedostatku železa musí být stanovena na základě příslušných laboratorních testů (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Rienso může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci.

U pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersenzitivity, včetně monitorování krevního tlaku a -pulsu, během každé infuze přípravku Rienso a nejméně po dobu 30 minut po ní. Navíc musí být pacienti během infuze a nejméně po dobu 30 minut po ní v poloze vleže na zádech nebo v pololeže (viz bod 4.4).

Dávkování

Léčebný cyklus

Doporučené dávkování přípravku Rienso je založeno na hladině hemoglobinu pacienta před léčbou a na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce 1.

Každá dávka 510 mg se podává jako intravenózní infuze po dobu nejméně 15 minut. Pacientům dostávajícím dvě dávky má být druhá infuze 510 mg podána s odstupem 2 až 8 dnů podle tabulky 1.

Tabulka 1: Tabulka doporučeného dávkování pro aplikaci přípravku Rienso

	Celkové aplikované množství přípravku Rienso mg železa (počet injekčních lahviček)	
Hemoglobin	≤ 50 kg tělesné hmotnosti	> 50 kg tělesné hmotnosti
> 10 – 12 g/dl	510 mg železa (1 injekční lahvička)	2 × 510 mg železa (2 injekční lahvičky)
≤ 10 g/dl	2 × 510 mg železa (2 injekční lahvičky)	2 × 510 mg železa (2 injekční lahvičky)

Maximální dávka je 1020 mg (2 injekční lahvičky), přičemž tyto dvě dávky přípravku Rienso nesmí být podány ve stejnou dobu.

Přípravek Rienso nesmí být podán pacientům, kteří mají hladinu hemoglobinu vyšší než 12 g/dl, saturaci transferinu v séru (TSAT) vyšší než 50% nebo hladinu feritinu vyšší než 800 ng/ml (viz bod 4.4).

Pacienti by měli být znovu posouzeni alespoň měsíc po ukončení léčebného cyklu přípravkem Rienso, jehož součástí má být laboratorní vyšetření hematologických parametrů a hladin železa v krvi.

Opakovaná léčba

K udržení požadované hodnoty hemoglobinu smí být přípravek Rienso opakovaně podán pouze po dalším posouzení a potvrzení nedostatku železa u pacienta. K udržovací léčbě a sledování pacienta je třeba věnovat pozornost aktuálním doporučením (např. revidovaným EU doporučením správných postupů)

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rienso u dětí a dospívajících mladších 18 let věku nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Rienso se proto nemá podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku (viz sekce 5.1).

Zvláštní skupiny pacientů – pacienti na hemodialýze

U pacientů na hemodialýze smí být přípravek Rienso podán až poté, co je stabilizován krevní tlak a pacient je nejméně jednu hodinu na hemodialýze.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl přípravek Rienso specificky studován; klinické zkušenosti jsou omezené na 8 pacientů. U pacientů s jaterní dysfunkcí by parenterální železo mělo být podáváno pouze po pečlivém zhodnocení poměru přínosů a rizik. Nedoporučuje se žádná změna dávky oproti dávkování uvedenému v tabulce 1.

Způsob podání

Intravenózní podání infuzí.

Přípravek Rienso má být podáván formou infuze spolu s 50-250 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného nebo sterilního roztoku 5% glukózy po dobu nejméně 15 minut (viz body 6.3 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

Podávání přípravku Rienso je kontraindikováno v případech:

- Hypersenzitivity na léčivou látku, na přípravek Rienso nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Pacientů s jakoukoli známou alergií na léky v anamnéze, včetně hypersenzitivity na jiné parenterální přípravky s obsahem železa.
- Prokázaného nadbytku železa
- Anémie, která není způsobena deficitem železa

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Přípravky s obsahem železa podávané parenterálně mohou způsobit hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně fatálních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Byly hlášeny také hypersenzitivní reakce po parenterálním podání přípravků s komplexy železa, které byly předtím bez problémů snášeny.

U pacientů se známými alergiemi, včetně pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze, je riziko vyšší (viz bod 4.3).

Riziko hypersenzitivní reakce na parenterální podání přípravků s komplexy železa je vyšší rovněž u pacientů s poruchou imunity nebo záněty (např. systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida).

Přípravek Rienso může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci.

U pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersenzitivity, včetně monitorování krevního tlaku a pulsu, během každé infuze přípravku Rienso a nejméně po dobu 30 minut po ní. Navíc musí být pacienti během infuze a nejméně po dobu 30 minut po ní v poloze vleže na zádech nebo v pololeže.

Pokud se během podání objeví hypersenzitivní reakce nebo příznaky intolerance, léčba musí být okamžitě ukončena. Musí být k dispozici vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci a vybavení pro zvládnutí akutních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1000. Další léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby.

V období po uvedení přípravku Rienso na trh byly pozorovány fatální a život ohrožující reakce z přecitlivělosti. Klinické projevy zahrnovaly reakce anafylaktického typu manifestující se srdeční zástavou/kardiopulmonální zástavou, klinicky významnou hypotenzí, synkopou a areaktivitou (viz bod 4.8).

U starších pacientů (ve věku nad 65 let) nebo pacientů s dalšími současnými onemocněními, u nichž vznikne závažná hypersenzitivní reakce, může být její výsledek vážnější.

Hypotenze

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky klinicky významné hypotenze. Hypotenze se může po podání přípravku Rienso objevit spolu s příznaky hypersenzitivity nebo bez nich (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba po každém podání přípravku Rienso sledovat, zda se u nich neobjeví známky a příznaky hypotenze.

Nadbytek železa

Rienso nemá být podáván pacientům s nadbytkem železa. Rienso nesmí být pacientům podáván, pokud mají hladinu hemoglobinu vyšší než 12 g/dl, saturaci transferinu v séru (TSAT) vyšší než 50 % nebo hladinu feritinu vyšší než 800 ng/ml (viz bod 4.2).

Imunologické onemocnění nebo infekce

Parenterální železo je třeba používat s opatrností v případech imunologického onemocnění nebo akutní nebo chronické infekce. Přípravek Rienso se nedoporučuje podávat pacientům s probíhající bakteriemií.

Opakovaná léčba/Dlouhodobá léčba

Pro opakovanou léčbu s Rienso jsou dostupné omezené klinické údaje. Pro opakovanou dlouhodobou léčbu nejsou klinické údaje k dispozici. Viz též bod 5.1 zkušenosti po uvedení přípravku na trh.

Obsah ethanolu a sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkohol), méně než 100 mg v jedné 17ml injekční lahvičce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jedné 17ml injekční lahvičce, tzn. je v podstatě "bez sodíku".

Vyšetření magnetickou rezonancí (MR)

Podání přípravku Rienso může přechodně ovlivnit diagnostickou schopnost MR zobrazení.

Plánovaná zobrazovací vyšetření MR by měla být provedena před podáním přípravku Rienso.

Účinek na angiografické MR vyšetření trvá přibližně 1 – 2 dny, zatímco diagnostické zobrazování tkání může být ovlivněno až po dobu 6 měsíců.

MR obrazy mohou být interpretovány dříve hodnotiteli, kteří byli o nedávném podání přípravku Rienso informováni, nebo za použití T1 vážených pulsních MR sekvencí nebo sekvencí vážených podle protonové hustoty.

Rienso neovlivňuje rentgenové vyšetření, výpočetní tomografii (CT), pozitronovou emisní tomografii (PET), jednofotonovou emisní výpočetní tomografii (SPECT), ultrazvuk nebo zobrazovací metody nukleární medicíny.

Interference se sérologickými testy

Během 24 hodin po podání přípravku Rienso mohou laboratorní testy nadhodnocovat hladinu železa v séru a železa vázaného na transferin tím, že budou měřit i železo obsažené v komplexu přípravku Rienso.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Stejně jako u všech parenterálních přípravků s obsahem železa je při souběžném podávání snížena absorpce perorálně užívaného železa.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku a těhotenství

Nebyly provedeny adekvátní a dobře kontrolované studie podání přípravku Rienso těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pro podání těhotným je třeba pečlivě vyhodnotit poměr rizika a přínosu a přípravek Rienso by neměl být použit během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné (viz bod 4.4).

Anémii v důsledku nedostatku železa, která se vyskytuje během prvního trimestru těhotenství, lze ve většině případů léčit perorálními přípravky s obsahem železa. Léčba přípravkem Rienso smí být použita během druhého a třetího trimestru pouze pokud přínos převáží potenciální riziko pro matku a plod.

Podávání přípravku Rienso se nedoporučuje u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se Rienso vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování přípravku Rienso do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Rienso.

Fertilita

U dospělých potkanů nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo celkovou reprodukční schopnost (viz bod 5.3). Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byly v generaci F1 zaznamenány nežádoucí účinky na pohlavní vyžívání a na schopnost mít mláďata (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rienso může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V případě, že se po podání přípravku Rienso vyskytnou příznaky v podobě závratí, zmatenosti nebo točení hlavy, pacienti by neměli řídit nebo obsluhovat stroje, dokud příznaky neodezní.

Nebyly prováděny žádné studie týkající se účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických hodnoceních zahrnujících 1562 subjektů s chronickým onemocněním ledvin byly nežádoucí účinky zaznamenány u 7,9 % pacientů, kteří dostali Rienso, z nichž 0,2 % byly považovány za závažné.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly gastrointestinální symptomy (průjem, zácpa, nauzea a zvracení), bolest hlavy, závrat' a hypotenze, z nichž se každý vyskytl u méně než 2,5 % pacientů. Závažné hypersenzitivní nebo hypotenzní reakce jsou méně časté (méně než 1 případ na 100 pacientů) a byly hlášeny u 0,2 % (3/1562) subjektů s chronickým onemocněním ledvin, které byly léčeny Rienso během klinických studií. Jeden z těchto tří případů byl také označen jako anafylaktoidní reakce.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí všechny zkušenosti s nežádoucími účinky pozorovanými během klinických studií, ve kterých 1562 subjektů s CKD dostalo dvě injekce 510 mg přípravku Rienso s odstupem 2 až 8 dnů a také zkušenosti po uvedení přípravku na trh.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií a zkušeností po uvedení přípravku na trh

TŘÍDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	ČASTÉ (≥1/100 to <1/10)	MÉNĚ ČASTÉ (≥1/1000 až <1/100)	VZÁCNÉ (≥1/10000 až <1/1000)	FREKVENCE NENÍ ZNÁMA (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému			Eosinofilie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita včetně anafylaktických reakcí*		Život ohrožující anafylaktické/anafylaktoidní reakce*
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu Zvýšení chuti k jídlu	Dehydratace Dna Hyperkalemie	
Poruchy nervového systému		Závrať Dysgeuzie Bolest hlavy Somnolence Pocit pálení	Parestesie	Synkopa Areaktivita, ztráta vědomí
Poruchy oka			Zvýšené slzení Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy				Tachykardie/arytmie, Srdeční zástava Kardiorespirační zástava Infarkt myokardu Cyanóza Městnavé srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (hypotenze, pokles krevního tlaku) Zarudnutí, pocit horka Hypertenze (náhlé zvýšení krevního tlaku)		Vazodilatace

TŘÍDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	ČASTÉ (≥1/100 to <1/10)	MÉNĚ ČASTÉ (≥1/1000 až <1/100)	VZÁCNÉ (≥1/10000 až <1/1000)	FREKVENCE NENÍ ZNÁMA (z dostupných údajů nelze určit)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Epistaxe	Bronchospasmus Kašel Hyperventilace Hypoxie Laryngeální edém Faryngeální edém Respirační zástava Respirační selhání Podráždění hrdla Pocit staženého hrdla Sípání
Gastrointestinální poruchy		Průjem Zácpa Nauzea Bolest břicha (abdominální distenze, bolest v horní části břicha, abdominální dyskomfort) Zvracení Změna barvy stolice	Sucho v ústech Dyspepsie Bolest jazyka	Otok rtů Otok jazyka
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální funkce jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka (vyrážka, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, urtika) Pruritus (generalizovaný pruritus) Ekchymóza Pocení (hyperhidróza, noční pocení) Hyperpigmentace kůže Kožní reakce		Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest svalů/klobů nebo ztuhlost (artralgie, myalgie, svalová slabost, muskuloskeletární ztuhlost) Bolest zad Svalové spazmy		

TŘÍDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	ČASTÉ (≥1/100 to <1/10)	MÉNĚ ČASTÉ (≥1/1000 až <1/100)	VZÁCNÉ (≥1/10000 až <1/1000)	FREKVENCE NENÍ ZNÁMA (z dostupných údajů nelze určit)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu (otok v místě injekce, bolest, zduření, pocit tepla, krvácení, podráždění, vyrážka)	Únava (astenie, únava) Bolest na hrudi (hrudní dyskomfort, bolest na hrudi) Třesavka Horečka (pocit horka, pyrexie)		Změny barvy kůže v místě injekce Svědění v místě injekce
Vyšetření		Zvýšená hladina feritinu v krvi	Snížená hladina glukózy v krvi.	Nehmatný tep Snížená saturace kyslíkem
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pohmoždění		

Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinických hodnoceních nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby a vyskytující se u ≥ 2 pacientů léčených přípravkem Rienso zahrnovaly hypotenzi, otok v místě infuze, zvýšené hladiny feritinu v séru, bolest na hrudi, průjem, závrať, ekchymózu, svědění, chronické renální selhání a urtikárii.

*V období po uvedení přípravku Rienso na trh byly pozorovány fatální a život ohrožující reakce z přecitlivělosti (viz body 4.3 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje z klinických hodnocení ohledně předávkování přípravkem Rienso u člověka. V období po uvedení přípravku na trh dostalo několik pacientů nadměrnou dávku přípravku Rienso v rozmezí od 1 g za 1 den do 2,5 g v průběhu 21 dnů. Byl pozorován pouze jeden případ mírné vyrážky. Nadměrná aplikace přípravku Rienso může mít za následek akumulaci železa v místech ukládání a potenciálně vést k hemosideróze.

Rozpoznání akumulace železa je umožněno pravidelným sledováním laboratorních parametrů zásob železa, jako např. hladiny feritinu v séru a saturace transferinu. Nicméně při interpretaci hladiny železa v séru během 24 hodin po podání přípravku Rienso je třeba postupovat s opatrností, jelikož laboratorní testy mohou nadhodnotit hladinu železa v séru a železa navázaného na transferin tím, že budou měřit také železo obsažené v přípravku Rienso. Viz bod 4.4 ohledně nadbytku železa a bod 4.2 ohledně doporučení pro dávkování.

V případě potřeby by předávkování mělo být léčeno pomocí chelačních činidel vázajících železo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nemá zatím přiřazenou, ATC kód: nebyl zatím přidělen

Mechanismus účinku

Rienso je komplex koloidního železa a sacharidu. Obsahuje částice oxidu železitého s jádrem z oxidu železitého obklopeným obalem z karboxymethylglukosid-sorbitolu. Obal odděluje bioaktivní železo od složek plazmy, dokud komplex železo-sacharid nevstoupí do retikuloendotelového systému makrofágů v játrech, slezině a kostní dřeni. Železo se pak z komplexu železo-sacharid uvolňuje intracelulárně ve vesikulech makrofágů. Železo se poté buď ukládá v intracelulární zásobě železa (např. feritin) nebo se navazuje na plazmatický transferin k transportu do erytroidních prekursorových buněk pro inkorporaci do hemoglobinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Rienso (kumulativní dávka 1,02 gramu) v léčbě deficitu železa u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a anémií z nedostatku železa byla hodnocena ve třech randomizovaných, otevřených, kontrolovaných klinických studiích (studie 1, 2 a 3). Hlavní výsledky týkající se účinnosti 35. den kontrolované fáze každé studie jsou uvedeny v tabulce 3. Tyto zahrnují výchozí hodnoty a průměrnou změnu k 35. dni pro hemoglobin (Hgb, g/dl), saturaci transferinu (TSAT, %) a feritin (ng/ml), jakož i podíl subjektů, u kterých bylo dosaženo odpovědi Hgb 35. den (definován jako podíl subjektů se zvýšením Hgb o nejméně 1,0 g/dl) v každé léčené skupině ve studii 1, 2 a 3.

Tabulka 3: Souhrn cílových parametrů účinnosti v 35. den (populace „intent-to-treat“)

Cílový parametr	Studie 1 CKD bez dialýzy		Studie 2 CKD bez dialýzy		Studie 3 CKD na hemodialýze	
	Rienso n = 226	Perorální železo n = 77	Rienso n = 228	Perorální železo n = 76	Rienso n = 114	Perorální železo n = 116
Výchozí Hgb (průměr ± 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
Změna Hgb 35. den oproti výchozí hodnotě (průměr ± 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
Podíl subjektů s odpovědí Hgb (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
Výchozí TSAT (průměr ± 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
Změna TSAT 35. den oproti výchozí hodnotě (průměr ± 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
Výchozí feritin (průměr ± 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
Změna feritinu 35. den oproti výchozí hodnotě (průměr ± 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

* $p \leq 0,001$ pro hlavní cílový parametr účinnosti

Hgb = hemoglobin; TSAT = saturace transferinu; SD = směrodatná odchylka

Ve všech třech studiích byli pacienti s chronickým onemocněním ledvin a anémií z nedostatku železa randomizováni k léčbě přípravkem Rienso nebo perorálně podávaným železem. Rienso byl podáván v podobě dvou 510mg intravenózních injekcí (s odstupem 2 až 8 dnů) a perorální železo (ferum(II)-fumarát) bylo podáváno v celkové denní dávce 200 mg elementárního železa po dobu 21 dnů. Hlavní výsledky studie hodnotily změnu hladiny hemoglobinu 35. den oproti výchozí hodnotě. Do studie 1 a 2 byli zařazeni pacienti s chronickým onemocněním ledvin nevyžadujícím dialýzu a do studie 3 pacienti podstupující hemodialýzu.

Ve studii 1 byl průměrný věk pacientů 66 let (rozmezí 23 až 95); 60 % bylo ženského pohlaví; 65 % bylo bílé rasy, 32 % černé rasy a 2 % jiné rasy. Čtyřicet dvě procenta pacientů ve skupině s přípravkem Rienso dostávalo látky stimulující erythropoézu (erythropoiesis stimulating agents - ESA) na začátku studie, ve skupině s perorálním železem to bylo 44 %.

Ve studii 2 byl průměrný věk pacientů 65 let (rozmezí 31 až 96); 61 % bylo ženského pohlaví; 58 % bylo bílé rasy, 35 % černé rasy a 7 % jiné rasy. ESA dostávalo na začátku studie 36 % pacientů ve skupině s přípravkem Rienso a 43 % pacientů ve skupině s perorálním železem.

Ve studii 3 byl průměrný věk pacientů 60 let (rozmezí 24 až 87); 43 % bylo ženského pohlaví; 34 % bylo bílé rasy, 59 % černé rasy a 7 % jiné rasy. Všichni pacienti dostávali na začátku studie ESA.

Po ukončení kontrolované fáze každého z těchto hodnocení fáze 3 měli pacienti s deficitem železa a anémií možnost léčbu opakovat a dostat další dvě 510mg intravenózní injekce přípravku Rienso do celkové kumulativní dávky 2,04 g. Celkovou kumulativní dávku 2,04 g dostalo celkem 69 pacientů. Nežádoucí účinky po těchto opakovaných dávkách přípravku Rienso vykazovaly podobný charakter a frekvenci jako nežádoucí účinky pozorované po prvních dvou intravenózních injekcích.

V placebem kontrolované studii se zkříženým uspořádáním dostalo 713 pacientů s chronickým onemocněním ledvin jednorázovou 510mg dávkou přípravku Rienso a placebo. Nežádoucí účinky hlášené u těchto pacientů vykazovaly podobný charakter a frekvenci jako nežádoucí účinky pozorované v ostatních klinických hodnoceních.

Údaje z dialyzačních klinik ve Spojených státech amerických z období po uvedení přípravku na trh

Retrospektivní observační údaje ze tří velkých hemodialyzačních klinik v USA z jednoholetého období zahrnovaly léčbu přes 8600 pacientů více než 33300 podanými dávkami přípravku Rienso; téměř 50 % pacientů dostalo opakovanou léčbu o 4 nebo více dávkách. Střední hodnota hemoglobinu se po léčbě zvýšila (o 0,5 – 0,9 g/dl) a v průběhu 10měsíčního období po dávce se ustálila v rozmezí 11 - 11,7 g/dl; při opakovaném podávání nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rienso u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě anémie z nedostatku železa (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Rienso byla studována u zdravých subjektů a u pacientů s CKD stádia 5D na hemodialýze. U člověka Rienso vykazoval na dávce závislou, kapacitou omezenou eliminaci z plazmy s poločasem přibližně 16 hodin. Clearance (CL) se snižovala se zvyšujícími se dávkami přípravku Rienso. Distribuční objem (Vd) odpovídal objemu plazmy a střední hodnoty maximální pozorované plazmatické koncentrace (C_{max}) a terminálního poločasu ($t_{1/2}$) se zvyšovaly s dávkou. Odhadované hodnoty CL a Vd po dvou 510mg dávkách přípravku Rienso podaných intravenózně v průběhu 24 hodin byly 69,1 ml/h a 3,3 l, v tomto pořadí. C_{max} činila 206 $\mu\text{g/ml}$ a čas potřebný k dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) byl 0,32 h. Rychlost infuze neměla na farmakokinetické parametry přípravku Rienso žádný vliv. Nebyly pozorovány žádné rozdíly ve

farmakokinetických parametrech přípravku Rienso mezi pohlavími. Rienso není odstraňován hemodialýzou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, lokální tolerance a imunotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve čtyřtýdenní studii opakovaných dávek na toxicitu u potkanů byly po zotavení v délce 26 týdnů pozorovány změny jaterních funkcí (fokální nebo multifokální krvácení, hemoragická nekróza, chronický zánět a/nebo hyperplázie žlučových cest) u samic (kumulovaná ekvivalentní dávka porovnává bezpečnost s 5,1 a 10,5 násobkem kumulativní léčebné dávky u člověka (2 x 510 mg železa) při hmotnosti 60 kg). Tyto projevy nebyly pozorovány v této studii u samců ani v 13týdenní studii opakovaných dávek na toxicitu u potkanů (bez zotavení).

Jak vyplývá z klinických údajů, neexistuje důkaz, že tyto projevy pozorované u samic potkanů jsou relevantní pro člověka.

S přípravkem Rienso nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

U potkanů, kterým byl podáván Rienso i.v. v dávkách až do 18 mg Fe/kg/den (ekvivalentní dávka pro člověka [HED] 2,9 mg Fe/kg/den) nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo celkovou reprodukční schopnost.

Podávání přípravku Rienso během organogeneze u potkanů v dávkách toxických pro matku ve výši 100 mg Fe/kg/den vedlo ke snížení hmotnosti plodů.

U králíků způsobilo podávání přípravku Rienso během organogeneze snížení hmotnosti plodů a externí malformace a/nebo malformace měkkých tkání (malrotované nebo ohnuté přední a malrotované zadní končetiny, vnitřní hydrocefalus, absence mozku, rozštěp patra a mikroglosie), ve vysoké dávce 45,3 mg Fe/kg/den po dobu 14 dnů (HED 14,6 mg Fe/kg/den) tj. dávce znamenající minimální toxicitu pro matku.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů bylo u samčích mláďat na vysoké dávce 60 mg Fe/kg/den (HED 9,7 mg Fe/kg/den) zpožděno pohlavní vyžívání. U samičích mláďat ve skupině na středně vysoké dávce o 30 mg Fe/kg/den a skupině na vysoké dávce o 60 mg Fe/kg/den (HED 4,8 mg Fe/kg/den a 9,7 mg Fe/kg/den, v tomto pořadí) bylo zpožděno pohlavní vyžívání a u některých samic bylo zaznamenáno narušení estrálního cyklu. Schopnost mít mláďata (reprodukční schopnost) byla snížena u samců na vysokých dávkách a u samic na středně vysokých a vysokých dávkách, a to bez ohledu na to, zda byli samci F1 spáření se samicemi F1 nebo samci F1 spáření se samicemi nevystavenými léku a naopak.

Ve studii laktace u potkanů po jednorázovém i.v. podání přibližně 100 mg Fe/kg (HED 16,1 mg Fe/kg, přibližně 2násobek doporučené dávky 510 mg pro člověka na základě mg/m^2) v podobě buď neznačeného přípravku nebo přípravku značeného ^{59}Fe nebo ^{14}C kojícím samicím potkanů 10 – 11 dnů post partum, bylo zjištěno minimální vylučování přípravku Rienso nebo radioaktivity pocházející ze značeného Rienso do mléka; toto vylučování dosahovalo vrcholu 8 až 24 hodin po podání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Karboxymethylglukosid-sorbitol (PSC)
Mannitol
Voda na injekci
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky, kromě přípravků uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

48 měsíců.

Doba použitelnosti po prvním otevření a po naředění pro infuzi:

Bylo prokázáno, že chemická a fyzikální stabilita během používání (in-use) je 96 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele, přičemž nesmí být překročeny 4 hodiny při 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Rienso smí být mísen pouze se sterilním roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného nebo se sterilním roztokem 5% glukózy na výslednou koncentraci nejvýše 2-8 mg železa na jeden ml.

K ředění nesmí být použity žádné jiné intravenózní roztoky a léčivé látky. Pokyny k ředění viz bod 4.2.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem
Chraňte před mrazem

6.5 Druh obalu a obsah balení

17 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (chlorobutylová pryž) a hliníkovým pertlovým uzávěrem.

K dispozici v baleních o velikosti 1, 2, 6 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Použití přípravku Rienso

Injekční lahvičky jsou určeny pouze pro jednorázové použití.

Injekční lahvičky je před podáním nutno vizuálně zkontrolovat a ujistit se, že neobsahují cizí částice a nejsou poškozeny.

Rienso má být podán intravenózní infuzí do nového nebo již zavedeného žilního přístupu.

Aplikace se má provádět následujícím způsobem:

Hemodialyzovaní pacienti:

S podáním dávky se má začít, až se ustálí krevní tlak a pacient absolvuje nejméně jednu hodinu hemodialýzy.

Všichni pacienti:

- Podávejte přípravek Rienso v infuzi následujícím způsobem:
 - 510 mg (jedna injekční lahvička) naředěná 50-250 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného nebo sterilního roztoku 5% glukózy, podávaná nejméně po dobu 15 minut (koncentrace 2-8 mg železa na jeden ml).
- U pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersenzitivity, včetně monitorování krevního tlaku a pulsu, během každé infuze přípravku Rienso a nejméně po dobu 30 minut po

ní. Navíc musí být pacienti během infuze a nejméně po dobu 30 minut po ní v poloze vleže na zádech nebo v pololeže.

- V infuzi podejte pouze jednu injekční lahvičku. Druhá injekční lahvička tohoto léku by měla být podána v infuzi s odstupem dvou až osmi dnů, pokud je indikována.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko
Tel.: +45 4677 1111
Fax: +45 4675 6640

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. června 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží:

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před použitím přípravku Rienso se musí držitel rozhodnutí o registraci v každém členském státě dohodnout s kompetentním národním úřadem na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších charakteristik programu.

Edukační program je zaměřen na vysvětlení rizik a upozornění ohledně hypersenzitivních reakcí a sledování pacientů během podávání přípravku a po něm.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek Rienso dostupný na trhu, bude všem zdravotníkům a pacientům/pečujícím osobám, u nichž se předpokládá použití přípravku Rienso, zpřístupněn/poskytnut následující edukační balíček:

- Kontrolní seznam pro zdravotníky

- Karta s upozorněním pro pacienta

Kontrolní seznam pro zdravotníky musí obsahovat následující prvky:

- Kontrolní seznam musí obsahovat zaškrťovací políčka, podle kterých se zkontrolují a zaškrtnutím zdokumentují následující body:
 - Potvrzení o vhodném vybavení (musí být k dispozici vybavení pro akutní resuscitaci) před podáním ferumoxytolu
 - Vhodnost pacienta
 - Kontraindikace a upozornění
 - Délka trvání podání
 - Poloha v pololeže během podání
 - Délka trvání sledování pacienta po podání.

Karta s upozorněním pro pacienta musí obsahovat následující hlavní prvky:

- Informace ohledně zvýšeného rizika závažných hypersenzitivních reakcí včetně smrtelných: kontraindikace, zvláštní skupiny pacientů (např. těhotné ženy, starší pacienti), upozornění, příznaky hypersenzitivních reakcí, sledování zdravotníky během 30 minut po podání, upozornění ohledně pozdního začátku alergických reakcí.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Podmínka	Datum
Držitel rozhodnutí o registraci provede poregistrační studii bezpečnosti (PASS), která dále specifikuje bezpečnostní otázky v souvislosti s reakcemi z přecitlivělosti. K této studii musí být rovněž přihlíženo v předloženém aktualizovaném RMP. Závěrečná zpráva ze studie bude předložena do:	31. července 2016
Držitel rozhodnutí o registraci provede studii, která bude hodnotit mechanismus hypersenzitivity v souvislosti s expozicí ferumoxytolu podle protokolu schváleného CHMP. Závěrečná zpráva ze studie bude předložena do:	31. října 2016

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Označení na krabičce (balení s 1 nebo 10 injekčními lahvičkami)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rienso 30 mg/ml infuzní roztok
Ferrum ve formě ferumoxytolu

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje 30 mg železa
510 mg železa/17 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
Karboxymethylglukosid-sorbitol (PSC)
Mannitol
Voda na injekci
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
1 injekční lahvička
2 injekční lahvičky
6 injekčních lahviček
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Označení na injekční lahvičce****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rienso 30 mg/ml infuzní roztok
Ferrum ve formě ferumoxytolu
Pouze pro intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

510 mg/17 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rienso 30 mg/ml infuzní roztok Ferrum ve formě ferumoxytolu

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. (viz bod 4).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rienso a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Rienso podán
3. Jak se přípravek Rienso podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rienso uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rienso a k čemu se používá

Rienso je přípravek obsahující železo, jehož léčivou látkou je ferumoxytol a který se podává infuzí do žíly. Používá se k léčbě anémie z nedostatku železa způsobené nedostatečnými zásobami železa u dospělých pacientů se sníženou funkcí ledvin.

Železo je základní prvek potřebný pro tvorbu hemoglobinu, molekuly v červených krvinkách, která umožňuje přenos kyslíku v těle. Při nedostatku železa v těle se hemoglobin nemůže tvořit, což vede k anémii (nízkým hladinám hemoglobinu).

Cílem léčby přípravkem Rienso je doplnit zásoby železa v těle.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Rienso podán

Před předepsáním přípravku Rienso Vám lékař provede vyšetření krve, aby se ujistil, že máte anémii z nedostatku železa.

Přípravek Rienso Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á)(přecitlivělý(á)) na přípravek nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste někdy měl(a) alergii na nějaký lék nebo pokud máte zkušenost se závažnou alergickou (hypersenzitivní) reakcí na jiné injekční přípravky s obsahem železa.
- jestliže trpíte přetížením železem (nadbytek železa v těle).
- jestliže máte anémii, která není způsobena nedostatkem železa.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude Rienso podán:

- pokud jste někdy měl(a) alergii na nějaký lék
- pokud trpíte systémovým lupus erythematosus (zánětlivé onemocnění).
- pokud trpíte revmatoidní artritidou.

- pokud trpíte závažným astmatem, ekzémem či jinou alergií.
- jestliže máte problémy s játry.
- jestliže máte problémy s imunitním systémem.
- jestliže máte jakoukoliv infekci, včetně infekcí, které se rozšířily do krevního oběhu.
- jestliže máte podstoupit vyšetření magnetickou rezonancí (vyšetření MR), jelikož tento lék může ovlivnit výsledky tohoto vyšetření. Z tohoto důvodu také upozorníte svého lékaře nebo rentgenologa, jestliže Vám byl v posledních 6 měsících podán přípravek Rienso a poté objednáno vyšetření MR.

Rienso může ovlivnit výsledky vyhodnocení Vašich krevních testů na železo.

Děti a dospívající

Rienso by neměl být podáván dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a Rienso

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství

Podávání přípravku Rienso těhotným ženám nebylo zkoumáno. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Pokud jste těhotná, neměl by Vám být Rienso podáván.

Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět.

Pokud můžete otěhotnět, musíte během léčby používat antikoncepci.

Pokud otěhotníte během léčby, musíte se poradit se svým lékařem.

Váš lékař rozhodne, zda Vám má nebo nemá být podán tento přípravek.

Kojení

Není známo, zda léčivá látka tohoto přípravku přechází do mateřského mléka. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude Rienso podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé osoby mohou po podání léčby pociťovat závratě, zmatenost nebo točení hlavy. Pokud se u Vás tyto příznaky vyskytnou, neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Rienso obsahuje ethanol a sodík

Tento lék obsahuje malé množství ethanolu (alkohol), méně než 100 mg v jedné 17ml injekční lahvičce.

Tento lék obsahuje méně než 23 mg sodíku v jedné 17 ml injekční lahvičce, tzn. je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Rienso podává

Váš lékař rozhodne, jaké množství přípravku Rienso Vám bude podáno, na základě Vaší tělesné hmotnosti a výsledků krevních testů. Léčba, kterou dostanete, může sestávat z 1 nebo ze 2 injekčních lahviček přípravku Rienso (každá lahvička 510 mg) v infuzi a každá dávka bude podána infuzí do žíly. Pacientům dostávajícím dvě lahvičky bude druhá infuze podána za dva až osm dnů po první infuzi.

Váš lékař rozhodne, zda jsou další dávky přípravku Rienso potřebné a za jak dlouho. Bude také sledovat výsledky Vašich krevních testů, aby se zabránilo hromadění železa v těle.

Rienso Vám podá lékař nebo zdravotní sestra infuzí do žíly. Při podávání budete ležet a bude sledován Váš krevní tlak a puls. Přípravek Rienso bude podáván v prostředí, kde je k dispozici vhodná a okamžitá léčba jakékoliv alergické příhody.

Během infuze a po dobu nejméně 30 minut po každé infuzi Vás bude pečlivě sledovat lékař nebo zdravotní sestra. Jestliže se přestanete cítit dobře, prosím, ihned to sdělte lékaři nebo zdravotní sestře. Mohou se rozhodnout, že infuzi zastaví.

Pokud jste léčen(a) hemodialýzou, bude Vám možná Rienso podán 15minutovou infuzí během dialýzy.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Rienso, než jste měl(a)

Předávkování může vést ke hromadění železa ve Vašem těle. Váš lékař bude sledovat hladinu železa, aby se zabránilo hromadění železa.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky:

Sdělte ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud se u Vás během podání nebo krátce po podání objeví kterékoli z následujících známek a příznaků ukazujících na **závažné nežádoucí účinky**: vyrážka, svědění, (náhlá) závrať, točení hlavy, (narůstající) otok, dýchací potíže, sípání nebo případně jakékoli jiné problémy.

U některých pacientů mohou být tyto alergické reakce závažné nebo život ohrožující (známé pod pojmem anafylaktické reakce). Tyto reakce mohou být spojeny se srdečními a oběhovými komplikacemi a se ztrátou vědomí a mohou vést k úmrtí. Jestliže je Vám více než 65 let nebo jestliže máte jiné základní onemocnění, například onemocnění jater nebo srdce, riziko těžkých následků včetně úmrtí po závažné alergické reakci může být vyšší.

Lékaři si jsou těchto možných nežádoucích účinků vědomi a budou Vás během infuze a po dobu alespoň 30 minut po infuzi sledovat; pro případ potřeby budou mít také k dispozici prostředky pro neodkladnou léčbu.

Další nežádoucí účinky, o kterých byste měl(a) informovat svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru v případě, že budou závažné:

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u jednoho pacienta z 10)

- Krvácení, otok, podlitina, bolest, vyrážka, podráždění nebo pocit tepla v místě infuze/vpichu

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u jednoho pacienta ze 100)

- závrať
- nízký krevní tlak
- pocit slabosti nebo únavy
- pocit ospalosti nebo ospalosti
- zčervenání, návaly horka
- pocit horka, horečka
- pocení (včetně nočního pocení)
- zimnice
- vysoký krevní tlak (náhlé zvýšení krevního tlaku)
- kožní vyrážka, svědění, ztmavnutí části kůže nebo nehtů, podlitina, kopřivka
- pocit pálení kůže
- dušnost
- průjem
- zácpa
- bolest břicha/nepříjemný pocit v břiše
- plnost nebo nadýmání břicha

- pocit na zvracení, zvracení
- změna barvy stolice
- změny chuti
- zvýšená nebo snížená chuť k jídlu
- bolest svalů/kloubů, slabost nebo ztuhlost, svalové křeče
- bolest hlavy
- bolest/nepříjemný pocit na hrudi
- bolest zad
- změny výsledků krevních testů (např. hodnot železa)
- reakce včetně závažných alergických reakcí viz odstavec “závažné nežádoucí účinky”

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u jednoho z 1000 osob):

- pálení, brnění, znečítlivění nebo pocit mravenčení kůže
- dehydratace (ztráta vody)
- podrážděný žaludek/zažívací potíže
- krvácení z nosu
- sucho v ústech
- pocit pálení nebo mravenčení jazyka/úst
- zvýšené slzení
- rozmazané vidění
- dna
- abnormální výsledky krevních testů (snížená hladina glukózy, zvýšená hladina draslíku, abnormální testy jaterních funkcí, zvýšený počet určitého druhu bílých krvinek, tj. eosinofilie)

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Následující závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány krátce po podání přípravku Rienso:

- život ohrožující a fatální (smrtelné) alergické reakce (anafylaktické/anafylaktoidní reakce z přecitlivělosti)
- kardiovaskulární komplikace (postihují srdce a cévy) zahrnující srdeční infarkt, městnavé srdeční selhání, bušení srdce, rozšíření krevních cév, změny srdečního tepu včetně slabého/nehmatného tepu, zástavu srdeční činnosti, srdeční a dechovou zástavu, zmodrání kůže a/nebo sliznic následkem nedostatku kyslíku v krvi (cyanóza)
- mdloby/ztráta vědomí / nereagování
- náhlý otok kůže nebo sliznic (angioedém), kožní vyrážka
- sípání (bronchospasmus), kašel, otok horních cest dýchacích, dýchací potíže (změna frekvence dýchání), neschopnost dýchat
- podráždění hrdla, pocit staženého hrdla, otok rtů, otok jazyka
- změna barvy kůže v místě injekce, svědění a změna barvy kůže v místě injekce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rienso uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.

Osoba, která bude lék podávat, zkontroluje před podáním injekční lahvičky, zda nevykazují známky poškození nebo snížené jakosti.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Rienso obsahuje

- Léčivou látkou je ferrum (ve formě ferumoxytolu 30 mg/ml)
- 1 ml infuzního roztoku obsahuje 30 mg železa ve formě ferumoxitolu.
- 17 ml infuzního roztoku obsahuje železo 510 mg ve formě ferumoxytolu.
- Dalšími složkami jsou mannitol, karboxymethylglukosid-sorbitol (PSC), hydroxid sodný (na úpravu pH), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a voda na injekci.

Jak Rienso vypadá a co obsahuje toto balení

Rienso je černý až červenohnědý infuzní roztok.

Rienso je dodáván ve skleněných injekčních lahvičkách o obsahu 17 ml.

Rienso je k dispozici v baleních o velikosti 1, 2, 6 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dánsko

Tel.: +45 4677 1111

Fax: +45 4675 6640

Výrobce:

Takeda Italia S.p.A.

Via Crosa, 86

28065 Cerano (NO)

Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky (viz bod 3):

Aplikace přípravku Rienso

Rienso má být podáván pouze náležitě vyškoleným personálem pro vyhodnocení a zvládnání možných anafylaktických reakcí v prostředí, kde je okamžitě k dispozici vybavení pro neodkladnou léčbu. Rienso by měl být aplikován intravenózní infuzí do nového nebo již zavedeného žilního přístupu. Aplikace se má provádět následujícím způsobem:

Hemodialyzovaní pacienti:

S podáním dávky se má začít, až se ustálí krevní tlak a pacient absolvuje nejméně jednu hodinu hemodialýzy.

Všichni pacienti:

- Podávejte přípravek Rienso v infuzi následujícím způsobem:
 - 510 mg (jedna injekční lahvička) naředěná 50-250 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného nebo sterilního roztoku 5% glukózy, podávaná nejméně po dobu 15 minut (koncentrace 2-8 mg železa na jeden ml).
- U pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersenzitivity, včetně monitorování krevního tlaku a pulsu, během každé infuze přípravku Rienso a nejméně po dobu 30 minut po ní. Navíc musí být pacienti během infuze a nejméně po dobu 30 minut po ní v poloze vleže na zádech nebo v pololeže.
- V infuzi podejte pouze jednu injekční lahvičku. Druhá injekční lahvička tohoto léku by měla být podána v infuzi s odstupem dvou až osmi dnů, pokud je podání indikováno podle informací uvedených v SPC.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Inkompatibilita

- Přípravek Rienso nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou infuzních roztoků uvedených níže.
- Přípravek Rienso smí být mísen pouze se sterilním roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného nebo se sterilním roztokem 5% glukózy na výslednou koncentraci nejvýše 2-8 mg železa na jeden ml.
- K ředění nesmí být použity žádné jiné intravenózní roztoky a léčivé látky.

Předávkování

- V případě potřeby by předávkování mělo být léčeno pomocí chelačních činidel vázajících železo. Viz též SPC bod 4.9 pro další informace.

Stabilita a uchovávání

- Doba použitelnosti je 48 měsíců
- Doba použitelnosti po prvním otevření a po naředění pro infuzi:
Bylo prokázáno, že chemická a fyzikální stabilita během používání (in-use) je 96 hodin při 25 °C.
- Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě po prvním otevření nebo okamžitě po naředění. V případě, že není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím na uživateli, přičemž nesmí být překročeny 4 hodiny při 25 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

PŘÍLOHA IV

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY PODMÍNEK
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Přípavek již není registrován

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) léčivého přípravku Rienso dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Hypersenzitivní reakce

V klinických hodnoceních bylo hlášeno celkem 21 případů hypersenzitivity (8 závažných, 13 nezávažných). Od udělení rozhodnutí o registraci do data uzavření údajů (*Data Lock Point, DLP*) pro aktuální PSUR bylo po uvedení přípravku na trh kumulativně hlášeno celkem 527 případů hypersenzitivních reakcí, z nichž více než 50 % byly závažné alergické reakce včetně život ohrožujících (264 závažných, 263 nezávažných). Kumulativně bylo hlášeno celkem 42 smrtelných případů s ferumoxytolem. 29 z nich souviselo s hypersenzitivními reakcemi. V rámci omezení uplatňovaných při hlášeních po uvedení na trh lze vypočítat následující četnosti hlášení: Ke 30. červnu 2014 byla celková kumulativní četnost hlášení po uvedení na trh pro hypersenzitivitu při dávce 2 g na osobu a rok: $527/266\ 914 \times 100 = 0,20\ %$. Během tohoto období pokrytého PSUR bylo hlášeno 45 nových případů hypersenzitivních reakcí: 24 závažných včetně jednoho smrtelného případu již bylo hlášeno v rámci předchozí PSUR jako nejnovější informace plus 21 nezávažných případů.

Po DLP aktuálně předložené PSUR bylo hlášeno 6 dalších smrtelných případů hypersenzitivních reakcí s ferumoxytolem. Dvě z těchto hlášení zahrnul držitel rozhodnutí o registraci do této PSUR jako nejnovější informace. Další čtyři případy byly hlášeny po předložení této PSUR k posouzení. Všechny šest smrtelných případů hypersenzitivity bylo hlášeno v USA a týkaly se starších pacientů (ve věku nad 65 let) s dalšími současnými onemocněními. Jeden pacient měl v anamnéze alergii na léky. V 5 z těchto 6 případů byl ferumoxytol podáván intravenózní (i.v.) injekcí (jako rychlá nebo pomalá jednorázová dávka), ve zbývajícím případě není způsob podání známý.

Je třeba uvést, že k 28 z těchto 35 smrtelných případů hypersenzitivních reakcí došlo u starších pacientů (ve věku nad 65 let). Nejsou známky, že riziko hypersenzitivních reakcí jako takové je u starších pacientů zvýšeno, tito pacienti však mají zvýšené riziko komplikací.

S ohledem na celkový počet hlášených případů hypersenzitivních reakcí (závažných, nezávažných) včetně 35 smrtelných případů výbor PRAC zvážil další nová opatření k minimalizaci rizik kromě těch, která již byla zavedena v rámci předchozí PSUR, a doporučil, aby do bodu 4.4 Souhrnu údajů o přípravku bylo doplněno upozornění na závažnost výsledků hypersenzitivních reakcí u pacientů ve věku nad 65 let nebo u pacientů s dalšími současnými onemocněními.

Interference s vyšetřením magnetickou rezonancí (MR)

Do dnešního dne nebyla zaznamenána žádná spontánní hlášení po uvedení na trh ohledně ovlivnění vyšetření MR. V rámci této PSUR držitel rozhodnutí o registraci uvedl další seznam literatury, který identifikoval 9 relevantních publikací k tématu ferumoxytolu a vyšetření MR. Byly publikovány čtyři kazuistiky popisující supraparamagnetické účinky ferumoxytolu při vyšetření MR a bylo zdůrazněno, že pro rentgenology je důležité, aby věděli, zda byl pacientovi nedávno podán ferumoxytol. Na základě omezeného počtu kazuistik se zdá, že vliv ferumoxytolu na interpretaci vyšetření MR, který je způsoben jeho jedinečnou krystalickou strukturou, lze zaznamenat především během několika prvních týdnů po podání, a podle údajů získaných na zvířatech zaniká během 3 měsíců. Držitel rozhodnutí o registraci zastává stanovisko, že aktuální Souhrn údajů o přípravku pro Evropskou unii přesně odráží údaje z aktuální literatury a obsahuje náležitě pokyny pro lékaře působící v Evropské unii. Držitel rozhodnutí o registraci však shledává, že Rostoker a Cohen na základě studie s 6 zdravými dobrovolníky, kterou publikovali Storey a kol., doporučují minimální odstup 6 měsíců od podání ferumoxytolu. Držitel rozhodnutí o registraci proto v této PSUR navrhl změnu současného znění upozornění v bodě 4.4 Souhrnu údajů o přípravku tak, aby bylo zohledněno, že k interferenci s vyšetřením MR může dojít až do 6 měsíců po podání ferumoxytolu, což výbor PRAC schválil.

Proto vzhledem k dostupným údajům týkajícím se hypersenzitivních reakcí a interference s vyšetřením magnetickou rezonancí (MR) výbor PRAC dospěl k závěru, že změny v údajích o

přípravku jsou opodstatněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se léčivého přípravku Rienso zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku ferumoxytol je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.

Přípavek již není registrován