

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rienso 30 mg/ml infusionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 30 mg jern som ferumoxytol.  
Hvert hætteglas med 17 ml injektionsvæske indeholder 510 mg jern som ferumoxytol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning.  
Sort til rødlig brun opløsning  
Osmolalitet: 270-330 mosm/kg  
pH: 6,5 til 8,0

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Rienso er indiceret til intravenøs behandling af jernmangelanæmi hos voksne patienter med kronisk nyreinsufficiens (CKD).

Diagnosen jernmangel skal være baseret på egnede laboratorietests (se pkt. 4.2).

### **4.2 Dosering og administration**

Rienso bør kun indgives, når et personale, der har erfaring med at vurdere og håndtere anafylaktiske reaktioner, er umiddelbart tilgængeligt, og kun i faciliteter, hvor der er sikret adgang til komplet genoplivningsudstyr.

Patienter bør overvåges omhyggeligt for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner, herunder overvågning af blodtryk og puls, under og minimum 30 minutter efter hver infusion med Rienso. Patienter bør desuden placeres i en liggende eller en halvt liggende stilling under infusion og i mindst 30 minutter efter endt infusion (se pkt. 4.4).

#### Dosering

##### *Behandlingsforløb*

Det anbefalede behandlingsforløb med Rienso er baseret på patientens hæmoglobinværdi og kropsvægt i henhold til Tabel 1.

Hver 510 mg dosis administreres som en intravenøs infusion over mindst 15 minutter. For patienter, der får to doser, skal den anden 510 mg infusion administreres mellem 2 og 8 dage senere, som anvist i tabel 1.

**Tabel 1: Anbefalet doseringstabel for administration af Rienso**

|                   | <b>Total mængde Rienso, der skal administreres<br/>mg jern (antal hætteglas)</b> |                               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Hæmoglobin</b> | <b>≤50 kg kropsvægt</b>                                                          | <b>&gt;50 kg kropsvægt</b>    |
| >10-12 g/dl       | 510 mg jern (1 hætteglas)                                                        | 2 × 510 mg jern (2 hætteglas) |
| ≤10 g/dl          | 2 × 510 mg jern (2 hætteglas)                                                    | 2 × 510 mg jern (2 hætteglas) |

Den maksimale dosis er 1.020 mg (2 hætteglas), og de to doser Rienso må ikke administreres samtidig.

Rienso bør ikke gives til patienter, hvis deres hæmoglobin er højere end 12 g/dl, serum transferrin-mætning (TSAT) er højere end 50 % eller ferritin er højere end 800 ng/ml (se pkt. 4.4).

Patienter bør tidligst revurderes en måned efter et gennemført/afsluttet behandlingsforløb med Rienso, og revurderingen skal omfatte laboratorietestning af hæmatologiske - og blod-jern-parametre.

#### *Yderligere behandlingsforløb*

For at holde hæmoglobinniveauet kan yderligere behandlingsforløb med Rienso gennemføres når patienten er revurderet og bekræftet at være i jernunderskud. For vedligeholdelsesbehandling og monitorering af patienter bør anbefalingerne i gældende guidelines følges (f.eks. reviderede European Best Practice Guidelines).

#### *Pædiatrisk population*

Riensos sikkerhed og virkning hos børn og teenagere under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Derfor bør Rienso ikke administreres til børn og teenagere under 18 år (se pkt. 5.1)

#### *Særlig population (patienter i hæmodialyse)*

For patienter i hæmodialyse bør Rienso først administreres, når blodtrykket er stabilt, og patienten har gennemgået mindst en time af hæmodialysen.

#### *Nedsat leverfunktion*

Rienso er ikke specifikt undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion; den kliniske erfaring er begrænset til 8 patienter. Hos patienter med leverinsufficiens må parenteralt jern kun administreres efter omhyggelig vurdering af forholdet mellem risiko og fordele. Der anbefales ingen doseringsændring i forhold til Tabel 1.

#### Administration

Intravenøs anvendelse via infusion.

Rienso skal indgives som en infusion i 50-250 ml steril 0,9 % natriumchlorid eller steril 5 % glucose over mindst 15 minutter (se pkt. 6.3 og 6.6).

### **4.3 Kontraindikationer**

Brugen af Rienso er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for det aktive stof, over for Rienso eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Patienter med enhver kendt lægemiddelallergi herunder overfølsomhed over for andre parenterale jernpræparater

- Tegn på jernoverskud
- Anæmi, som ikke skyldes jernmangel

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Overfølsomhedsreaktioner

Parenteralt administrerede jernpræparater kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlige og potentielt dødelige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner. Der er også rapporteret overfølsomhedsreaktioner efter tidligere uproblematisk doser af parenterale jernkomplekser.

Risikoen er højere hos patienter med kendte allergier, herunder lægemiddelallergier, og hos patienter med svær astma, eksem eller anden atopisk allergi i anamnesen (se pkt. 4.3).

Der er også en øget risiko for overfølsomhedsreaktioner på parenterale jernkomplekser hos patienter med immunologiske eller inflammatoriske tilstande (f.eks. systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis).

Rienso bør kun administreres, når et personale, der har erfaring med at vurdere og håndtere anafylaktiske reaktioner, er umiddelbart tilgængeligt og kun i et miljø, hvor der er adgang til komplet genoplivningsudstyr. Patienter bør overvåges nøje for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner, herunder overvågning af blodtryk og puls under og i mindst 30 minutter efter hver infusion af Rienso. Derudover bør patienten placeres i liggende eller halvt liggende stilling under infusionen og i mindst 30 minutter efter endt infusion.

Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner eller tegn på intolerans under indgivelse, skal behandlingen stoppes øjeblikkeligt. Faciliteter til genoplivning (hjertestop, respirationsstop) og udstyr til håndtering af akutte anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner skal være tilgængelige, herunder 1 mg/ml adrenalin-injektionsvæske. Yderligere behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider skal gives efter behov.

Dødelig og livstruende overfølsomhedsreaktioner med Rienso er forekommet efter markedsføring af produktet. De kliniske manifestationer inkluderede anafylaktiske reaktioner, der viser sig ved hjertestop/kardiorespiratorisk stop, klinisk signifikant hypotension, synkope og manglende respons (se pkt. 4.8).

Ældre patienter (> 65 år) eller patienter med flere samtidige sygdomme, som oplever alvorlige overfølsomhedsreaktioner, kan have alvorligere konsekvenser.

##### Hypotension

Klinisk signifikant hypotension er indberettet som alvorlig bivirkning. Hypotension kan forekomme efter Rienso-administration med eller uden ledsagende tegn på overfølsomhed (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for objektive fund og symptomer på hypotension efter hver administration af Rienso.

##### Jernoverskud

Rienso bør ikke administreres til patienter med jernoverskud. Rienso må ikke gives til patienter, hvis deres hæmoglobin er højere end 12 g/dl, serum transferrin-mætning (TSAT) er højere end 50 % eller ferritin er højere end 800 ng/ml (se pkt. 4.2).

##### Immunologisk sygdom eller infektion

Parenteralt jern bør anvendes med forsigtighed i tilfælde af immunologisk sygdom eller akut eller kronisk infektion. Det anbefales ikke at administrere Rienso til patienter med aktiv bakteræmi.

##### Yderligere behandlingsforløb/langtidsbehandling

Der er begrænset mængde data fra kliniske studier tilgængelige vedrørende yderligere behandlingsforløb med Rienso, og der findes ingen data fra kliniske studier for langtidsbehandling. For information om post-marketing erfaring se pkt. 5.1.

### Ethanol og natrium indhold

Dette lægemiddel indeholder små mængder ethanol (alkohol), mindre end 100 mg per 17 ml hætteglas. Lægemidlet indeholder mindre end 23 mg natrium pr. 17 ml hætteglas, dvs. det er stort set ”natrium-frit”.

### Magnetisk Resonans (MR)-scanning

Administration af Rienso kan forbigående påvirke den diagnostiske evne ved MR-scanning.

Planlagte MR-undersøgelser bør udføres før administration af Rienso.

Påvirkningen på vaskulære MR-scanninger varer cirka 1-2 dage, mens vævsdiagnostisk billeddannelse kan påvirkes i op til 6 måneder.

MR-billeder kan tolkes tidligere, hvis den, der aflæser dem, er vidende om, den nyelige administration af Rienso, eller ved at anvende T1- eller protondensitets-vægtede MR-impulssekvenser. Rienso vil ikke påvirke røntgenbilleder, computertomografi (CT-scanning), positronemissions-tomografi (PET-scanning), enkelt fotonemissions-computertomografi (SPECT-scanning), ultralydsscanning eller nuklearmedicinsk billeddannelse.

### Påvirkning af Laboratorieanalyser

I 24 timer efter administration af Rienso, kan laboratorieanalyser overvurdere serum-jern og transferrin-bundet jern ved også at måle jernet i Rienso-komplekset.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Som ved alle parenterale jernpræparater reduceres absorptionen af oralt indgivet jern ved samtidig administration.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder og graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede forsøg med anvendelse af Rienso til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det er derfor nødvendigt omhyggeligt at vurdere fordele og ulemper inden brug under graviditet, og Rienso bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (se pkt. 4.4).

Jernmangelanæmi i første trimester af graviditeten kan i mange tilfælde behandles med oralt jern. Behandling med Rienso bør begrænses til andet og tredje trimester, hvis fordelene vurderes at veje tungere end den potentielle risiko for både mor og foster.

Rienso bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

### Amning

Det er ukendt, om Rienso udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske data fra dyreforsøg viser, at Rienso udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Rienso skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Der er ikke set indvirkninger på fertiliteten eller reproduktionsevnen hos voksne rotter (se pkt. 5.3). I et prænatalt og postnatalt udviklingsstudie på rotter sås utilsigtede bivirkninger på kønsmodning og reproduktionsevne i F1-generationen (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Rienso kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner: I tilfælde af symptomer som svimmelhed eller konfusion efter administration af Rienso bør patienterne ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne er ophevet.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg med 1.562 forsøgspersoner med CKD observeredes bivirkninger hos 7,9 % af de patienter, der fik Rienso, hvoraf 0,2 % ansås for alvorlige.

De hyppigst indberettede bivirkninger var gastrointestinale symptomer (diarré, obstipation, kvalme og opkastning), hovedpine, svimmelhed og hypotension, som alle forekom hos mindre end 2,5 % af patienterne. Svær hypersensitivitet eller hypotensive reaktioner er ikke almindelige (mindre end 1 tilfælde per 100 patienter) og blev indberettet hos 0,2 % (3/1.562) af forsøgspersonerne med CKD, som fik Rienso under de kliniske studier. Et af disse tre tilfælde blev også karakteriseret som en anafylaktoid reaktion.

##### Liste over bivirkninger

Tabel 2 viser alle hændelser, der er observeret under de kliniske studier, hvor 1.562 forsøgspersoner med CKD fik to injektioner a 510 mg Rienso med et interval på 2-8 dage og post-marketing erfaring.

**Tabel 2: Bivirkninger observeret under kliniske studier og post-markedsføring**

| SYSTEM-ORGANKLASSE      | ALMINDELIG<br>(≥1/100 til <1/10) | IKKE ALMINDELIG<br>(≥1/1.000 til <1/100)                              | SJÆLDEN<br>(≥1/10.000 til <1/1.000) | IKKE KENDT<br>(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Blod og lymfesystem     |                                  |                                                                       | Eosinofili                          |                                                                 |
| Immunsystemet           |                                  | Hypersensitivitet, inklusiv anafylaksi*                               |                                     | Livstruende anafylaktiske/anafyl-aktioide reaktioner*           |
| Metabolisme og ernæring |                                  | Nedsat appetit<br>Øget appetit                                        | Dehydrering<br>Gigt<br>Hyperkaliæmi |                                                                 |
| Nervesystemet           |                                  | Svimmelhed<br>Dysgeusi<br>Hovedpine<br>Somnolens<br>Brændende følelse | Paræstesi                           | Synkope<br>Manglende reaktion<br>Tab af bevidsthed              |
| Øjne                    |                                  |                                                                       | Øget tåresekretion<br>Uklart syn    |                                                                 |

| <b>SYSTEM-<br/>ORGANKLASSE</b>     | <b>ALMINDELIG<br/>(≥1/100 til<br/>&lt;1/10)</b> | <b>IKKE<br/>ALMINDELIG<br/>(≥1/1.000 til<br/>&lt;1/100)</b>                                                                                                    | <b>SJÆLDEN<br/>(≥1/10.000 til<br/>&lt;1/1.000)</b> | <b>IKKE KENDT<br/>(kan ikke estimeres<br/>ud fra forhånden-<br/>værende data)</b>                                                                                                                              |
|------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hjerte                             |                                                 |                                                                                                                                                                |                                                    | Takykardi/arytmi,<br>Hjertestop<br>Kardiorespiratorisk<br>stop<br>Myokardieinfarkt<br>Cyanose<br>Kongestiv<br>hjerterinsufficiens                                                                              |
| Vaskulære<br>sygdomme              |                                                 | Hypotension<br>(hypotension,<br>blodtrykket er<br>faldet)<br>Rødmen<br>(rødmen,<br>hedeture)<br>Hypertension<br>(hypertension,<br>accelereret<br>hypertension) |                                                    | Vasodilatation                                                                                                                                                                                                 |
| Luftveje, thorax og<br>mediastinum |                                                 | Dyspnø                                                                                                                                                         | Epistaxis                                          | Bronchospasme<br>Hoste<br>Hyperventilation<br>Hypoxi<br>Laryngealt ødem<br>Faryngealt ødem<br>Respiratorisk stop<br>Respiratorisk svigt<br>Svælg-irritation<br>Sammensnøring af<br>halsen<br>Hvæsende åndedræt |
| Mave-tarm-kanalen                  |                                                 | Diarré<br>Obstipation<br>Kvalme<br>Mavesmerter<br>(udspilning af<br>abdomen,<br>mavesmerter,<br>ubehag i øvre<br>abdomen)<br>Opkastning<br>Misfarvet fæces     | Mundtørhed<br>Dyspepsi<br>Glossodyn                | Hævelse af læber<br>Hævelse af tunge                                                                                                                                                                           |
| Lever og galdeveje                 |                                                 |                                                                                                                                                                | Unormal<br>leverfunktion                           |                                                                                                                                                                                                                |

| <b>SYSTEM-<br/>ORGANKLASSE</b>                                        | <b>ALMINDELIG<br/>(≥1/100 til<br/>&lt;1/10)</b>                                                                                                                        | <b>IKKE<br/>ALMINDELIG<br/>(≥1/1.000 til<br/>&lt;1/100)</b>                                                                                                                                                                                        | <b>SJÆLDEN<br/>(≥1/10.000 til<br/>&lt;1/1.000)</b> | <b>IKKE KENDT<br/>(kan ikke estimeres<br/>ud fra forhånden-<br/>værende data)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Hud og subkutane<br>væv                                               |                                                                                                                                                                        | Udslæt (udslæt,<br>generaliseret<br>udslæt, kløende<br>udslæt,<br>urticaria)<br>Pruritus<br>(pruritus,<br>generaliseret<br>pruritus)<br>Ekkymoser<br>Svedtendens<br>(hyperhidrose,<br>nattesved)<br>Hyperpigmente-<br>ring af huden<br>Hudreaktion |                                                    | Angioødem                                                                         |
| Knogler, led,<br>muskler og<br>bindevæv                               |                                                                                                                                                                        | Muskel/<br>ledsmerter eller<br>stivhed (artragi,<br>myalgi,<br>muskelsvaghed,<br>muskuloskeletal<br>stivhed)<br>Rygsmærter<br>Muskel spasmer                                                                                                       |                                                    |                                                                                   |
| Almene<br>symptomer og<br>reaktioner på<br>administrations-<br>stedet | Reaktioner på<br>injektionsstedet<br>(blå mærker på<br>infusions/injek-<br>tionsstedet,<br>smerte, reaktion,<br>hævelse, varme,<br>blødning,<br>irritation,<br>udslæt) | Træthed (asteni,<br>træthed)<br>Brystsmærter<br>(ubehag i<br>brystet,<br>brystsmærter)<br>Kulderystelser<br>Feber (følelse af<br>varme, pyreksi)                                                                                                   |                                                    | Misfarvning på<br>injektionsstedet<br>Pruritus på<br>injektionsstedet             |
| Undersøgelser                                                         |                                                                                                                                                                        | Forhøjet serum-<br>ferritin                                                                                                                                                                                                                        | Nedsat<br>blodglucose                              | Manglende puls<br>Nedsat iltmætning                                               |
| Traumer,<br>forgiftninger og<br>behandlingskom-<br>plikationer        |                                                                                                                                                                        | Kontusion                                                                                                                                                                                                                                          |                                                    |                                                                                   |

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger som førte til behandlingsophør i kliniske forsøg og forekom hos  $\geq 2$  Rienso-behandlede patienter inkluderede: hypotension, hævelse på infusionsstedet, forhøjede serum-ferritinniveauer, brystsmærter, diarré, svimmelhed, ekkymose, pruritus, kronisk nyreinsufficiens og urticaria.

\* Der er registreret dødelig og livstruende overfølsomhedsreaktioner med Rienso efter markedsføring af produktet (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der er ingen tilgængelige data fra kliniske forsøg vedrørende overdosering af Rienso til mennesker. I fasen efter markedsføring fik flere patienter en overdosis af Rienso fra 1 g på 1 dag til 2,5 g over 21 dage. Der blev kun observeret et enkelt tilfælde af mindre udslæt. Overdreven administration af Rienso kan medføre akkumulation af jern i depoterne, hvilket kan medføre hæmosiderose.

Jævnlig monitorering af laboratorieparametre for jerndepoter, så som serumferritin og transferrinmætning, muliggør opdagelse af akkumulation af jern. Dog skal der udvises forsigtighed med fortolkning af serum-jernniveauer i de 24 timer, der følger efter administrationen af Rienso, da laboratorieanalyser kan overvurdere serumjern og transferrinbundet jern ved at måle jernet i Rienso med. Se afsnit om jernoverskud i pkt. 4.4 og for doseringsvejledning, se pkt. 4.2.

Overdosering skal behandles, om nødvendigt, med et jernkeleringsmiddel.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endnu ikke tildelt, ATC-kode: Endnu ikke tildelt

#### Virkningsmekanisme

Rienso er et kolloidt jern-kulhydratkompleks. Det indeholder jernoxid-partikler med en jernoxidkerne omgivet af en skal af polyglucose-sorbitol-carboxymethylether. Skallen isolerer det bioaktive jern fra plasmakomponenterne, indtil jern-kulhydratkomplekset indtræder i det reticuloendoteliale systems makrofager i lever, milt og knoglemarv. Jernet frigives derefter intracellulært fra jern-kulhydratkomplekset i makrofagernes vesikler. Derefter indtræder jernet enten ind i det intracellulære jerndepot (fx ferritin) eller det overføres til plasmatransferrin med henblik på transport til erytroide precursor celler, så de kan indkorporeres i hæmoglobin.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Riensos sikkerhed og virkning (kumulativ dosis på 1,02 gram) til behandling af jernmangel hos CKD-patienter med IDA er blevet vurderet i tre randomiserede, open-label, kontrollerede kliniske studier (Studie 1, 2 og 3). De vigtigste virkningsresultater på dag 35 fra den kontrollerede fase af hvert enkelt studie er vist i Tabel 3. Dette omfatter *baseline* og gennemsnitlig ændring frem til dag 35 i hæmoglobin (Hgb, g/dl), transferrinmætning (TSAT, %) og ferritin (ng/ml) samt den andel af forsøgspersonerne, der var Hgb-responderer på dag 35 (defineret som andelen af forsøgspersoner med en forhøjelse af Hgb på mindst 1,0 g/dl) i hver enkelt behandlingsgruppe for studie 1, 2 og 3.

**Tabel 3: Resumé af effektendepunkter på dag 35 (Intention to Treat Population)**

| <b>Endepunkt</b>                                                        | <b>Studie 1<br/>Ikke-dialyse CKD</b> |                         | <b>Studie 2<br/>Ikke-dialyse CKD</b> |                         | <b>Studie 3<br/>CKD i hæmodialyse</b> |                         |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                                                                         | Rienso<br>n = 226                    | Oralt jern<br>n = 77    | Rienso<br>n = 228                    | Oralt jern<br>n = 76    | Rienso<br>n = 114                     | Oralt jern<br>n = 116   |
| <i>Baseline</i> Hgb<br>(Mean ± SD, g/dl)                                | <b>9,9</b><br>± 0,8                  | <b>9,9</b><br>± 0,7     | <b>10,0</b><br>± 0,7                 | <b>10,0</b><br>± 0,8    | <b>10,6</b><br>± 0,7                  | <b>10,7</b><br>± 0,6    |
| Hgb-ændring fra<br><i>baseline</i> på dag 35<br>(Mean ± SD, g/dl)       | <b>1,2*</b><br>± 1,3                 | <b>0,5</b><br>± 1,0     | <b>0,8*</b><br>± 1,2                 | <b>0,2</b><br>± 1,0     | <b>1,0*</b><br>± 1,1                  | <b>0,5</b><br>± 1,1     |
| Andel af Hgb-<br>responder (%)                                          | <b>51,8</b>                          | <b>19,5</b>             | <b>39,0</b>                          | <b>18,4</b>             | <b>49,1</b>                           | <b>25,0</b>             |
| <i>Baseline</i> TSAT<br>(Mean ± SD, %)                                  | <b>9,8</b><br>± 5,4                  | <b>10,4</b><br>± 5,2    | <b>11,3</b><br>± 6,1                 | <b>10,1</b><br>± 5,5    | <b>15,7</b><br>± 7,2                  | <b>15,9</b><br>± 6,3    |
| TSAT-ændring fra<br><i>baseline</i> på dag 35<br>(Mean ± SD, %)         | <b>9,2</b><br>± 9,4                  | <b>0,3</b><br>± 4,7     | <b>9,8</b><br>± 9,2                  | <b>1,3</b><br>± 6,4     | <b>6,4</b><br>± 12,6                  | <b>0,6</b><br>± 8,3     |
| <i>Baseline</i> ferritin<br>(Mean ± SD, ng/ml)                          | <b>123,7</b><br>± 125,4              | <b>146,2</b><br>± 136,3 | <b>146,1</b><br>± 173,6              | <b>143,5</b><br>± 144,9 | <b>340,5</b><br>± 159,1               | <b>357,6</b><br>± 171,7 |
| Ferritin-ændring fra<br><i>baseline</i> på dag 35<br>(Mean ± SD, ng/ml) | <b>300,7</b><br>± 214,9              | <b>0,3</b><br>± 82,0    | <b>381,7</b><br>± 278,6              | <b>6,9</b><br>± 60,1    | <b>233,9</b><br>± 207,0               | <b>-59,2</b><br>± 106,2 |

\* p≤0,001 for hovedeffektendepunkt

Hgb = hæmoglobin; TSAT = transferrinmætning; SD = standarddeviation

I alle tre studier blev patienter med CKD og jernmangelanæmi randomiseret til behandling med Rienso eller oralt jern. Rienso blev administreret som to 510 mg intravenøse injektioner (med 2-8 dages mellemrum), og oralt jern (ferrofumarat) blev administreret som en samlet daglig dosis på 200 mg usammensat jern i 21 dage. De vigtigste studieresultater vurderede ændringerne i hæmoglobin fra baseline til dag 35. Studie 1 og 2 inkluderede patienter med ikke-dialysekrævende CKD, og Studie 3 inkluderede patienter, der gennemgik hæmodialyse.

I Studie 1 var patienternes gennemsnitsalder 66 år (23-95 år); 60 % var kvinder; 65 % var kaukasere, 32 % var negroide, og 2 % var andre racer. I grupperne med Rienso og oralt jern fik henholdsvis 42 % og 44 % af patienterne erythropoiese-stimulerende midler (ESAs) ved baseline.

I Studie 2 var patienternes gennemsnitsalder 65 år (31-96 år); 61 % var kvinder; 58 % var kaukasere, 35 % var negroide, og 7 % var andre racer. I grupperne med Rienso og oralt jern fik henholdsvis 36 % og 43 % af patienterne ESAs ved *baseline*.

I Studie 3 var patienternes gennemsnitsalder 60 år (24-87 år); 43 % var kvinder; 34 % var kaukasere, 59 % var negroide, og 7 % var andre racer. Alle patienter fik ESAs ved baseline.

Efter gennemførelse af den kontrollerede fase af hvert af fase 3-forsøgene kunne de patienter, der havde jernmangel og anæmi valgfrit blive genbehandlet og få to ekstra 510 mg intravenøse injektioner med Rienso og opnå en total kumulativ dosis på 2,04 g. I alt 69 patienter fik en total kumulativ dosis på 2,04 g. Bivirkningerne efter denne gentagne Rienso-dosering havde tilsvarende karakter og frekvens som det, der observeredes efter de første to intravenøse injektioner.

I et placebo-kontrolleret, cross-over-forsøg fik 713 patienter med CKD en enkelt 510 mg dosis Rienso og placebo. De indberettede bivirkninger fra disse patienter svarede i karakter og frekvens til det, der observeredes i de øvrige kliniske forsøg.

## Data efter markedsføring fra dialyseklínikker i USA

Retrospektive observationsdata fra tre store hæmodialyseklínikker i USA over en 1-årig periode omfattede behandling af over 8.600 patienter med mere end 33.300 administrerede doser Rienso; næsten 50 % af patienterne fik gentagne doser med 4 eller flere doser. Det gennemsnitlige hæmoglobinniveau blev øget (0,5- 0,9 g/dl) efter behandlingen og stabiliseredes i området 11-11,7 g/dl over en 10 måneders periode efter doseringen; der identificeredes ingen nye sikkerhedssignaler ved gentagen dosering.

## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Rienso i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af jernmangelanæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske (PK) egenskaber for Rienso er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner og hos patienter med CKD stadie 5D i hæmodialyse. Rienso udviste dosisafhængig kapacitetsbegrænsning udskillelse fra plasma med en halveringstid på cirka 16 timer hos mennesker. Clearance (CL) var nedsat ved øgede doser af Rienso. Distributionsvolumen (Vd) var i overensstemmelse med plasmavolumen, og de gennemsnitlige maksimale observerede værdier for plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) og terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) øgedes med dosis. De estimerede værdier for CL og Vd efter to 510 mg-doser Rienso administreret intravenøst inden for 24 timer var henholdsvis 69,1 ml/t og 3,3 liter.  $C_{max}$  og tid til maksimal koncentration ( $t_{max}$ ) var henholdsvis 206 mcg/ml og 0,32 t. Infusionshastigheden havde ingen indflydelse på Riensos PK-parametre. Der observeredes ingen kønsforskelle i Riensos PK-parametre. Rienso fjernes ikke ved hæmodialyse.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data påviser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, gentaget dosis toksicitet, genotoksicitet, lokal tolerance og immuntoksicitet. I et 4 ugers toksicitetsstudie med gentaget dosis i rotter, blev der efter 26 ugers restitution set hepatiske forandringer (fokal eller multifokal blødning, hæmorrhagisk nekrose, kronisk inflammation, og/eller galdevejshyperplasi) hos hundyr. Den kumulative HED for dosisgrupperne svarer til en sikkerhedsfaktor på 5,1 og 10,5 i forhold til den kumulative humane terapeutiske dosis (2 x 510 mg Fe) i et menneske på 60 kg. Sådanne effekter blev ikke set hos handyrene i dette studie eller i det 13-ugers gentaget dosis toksicitetsstudie i rotter (uden restitution). Baseret på de kliniske data er der ingen evidens for at de effekter, som er set i hunrotter, har relevans for mennesker.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med Rienso.

Der er ikke iagttaget nogen indvirkninger på fertilitet eller general reproduktionsevne hos rotter, der fik IV Rienso i doser på op til 18 mg Fe/kg/dag (Human ækvivalent dosis (HED) på 2,9 mg Fe/kg/dag). Administration af Rienso under organogenese hos rotter i doser, der er toksiske for moderdyret, (100 mg Fe/kg/dag) forårsagede et fald i fødselsvægten.

Hos kaniner medførte administration af Rienso under organogenesen nedsat føtal vægt samt deformation af ekstremiteter og/eller bløddede (fejlroterede eller flekterede for- og fejlroterede baglemmer, intern hydrocefalus, manglende hjerne, ganespalte og mikroglossi) i den høje dosis på 45,3 mg Fe/kg/dag (HED på 14,6 mg Fe/kg/dag). Denne dosis forårsagede kun minimal toksicitet for moderdyret.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie på rotter var kønsmodningen forsinket hos hanunger ved den høje dosis på 60 mg Fe/kg/dag (HED på 9,7 mg Fe/kg/dag). Hos hunungerne i middel og høj dosisgrupperne (på henholdsvis 30 mg Fe/kg/dag og 60 mg Fe/kg/dag (HED på henholdsvis 4,8 mg

Fe/kg/dag og 9,7 mg Fe/kg/dag), var kønsmodningen forsinket og der bemærkedes en afbrydelse af brunstcyklus i nogle hundyr. Evnen til at producere afkom (reproduktionsevnen) var reduceret ved høje doser hos handyr og hos hundyr ved middel og høje doser, uanset om F1-hanner blev parret med F1-hunner, eller F1-hanner blev parret med naive hunner og omvendt.

I et diestudie på rotter: Der var minimal udskillelse af Rienso eller Rienso-deriveret radioaktivitet i mælk efter en enkelt IV administration på cirka 100 mg Fe/kg (HED på 16,1 mg Fe/kg, cirka 2 gange den anbefalede humandosis på 510 mg baseret på mg/m<sup>2</sup>) af enten det umærkede, <sup>59</sup>Fe eller <sup>14</sup>C-mærkede produkt til diegivende rotter 10-11 dage post partum, som toppede 8-24 timer efter administrationen.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Polyglucose-sorbitol carboxymethylether (PSC)  
Mannitol  
Vand til injektionsvæsker  
Natriumhydroxid (til pH-justering)  
Saltsyre (til pH-justering)

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

48 måneder

Opbevaringsbetingelser efter anbrud og fortynding til infusion:  
Kemisk og fysisk in use stabilitet er dokumenteret for 96 timer ved 25 °C.  
Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes umiddelbart efter anbrud og fortynding.  
Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid under anvendelse og betingelser forud for anvendelsen brugerens ansvar og skal ikke være længere end 4 timer ved 25 °C.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Rienso må kun blandes med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller steril 5 % glucose i en koncentration svarende til 2-8 mg jern pr. ml.

Der må ikke anvendes andre intravenøse fortyndingsopløsninger og terapeutiske substanser. For instruktion om fortynding, se pkt 4.2.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.  
Må ikke nedfryses.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

17 ml opløsning i et hætteglas (type I glas) med en prop (chlorbutylgummi) og en aluminium-krympetætning.

Fås i pakningsstørrelser på 1, 2, 6 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### *Administration af Rienso*

Hætteglassene er kun beregnet til engangsbrug.

Hætteglassene skal kontrolleres visuelt før administration for at sikre, at der ikke er nogen partikler og skader.

Rienso skal administreres som en intravenøs infusion på et nyt eller eksisterende venøst adgangssted.

Administrationen skal foretages som følger:

#### Hæmodialysepatienter:

Doseringen skal påbegyndes, når blodtrykket er stabilt, og patienten har gennemgået mindst en times hæmodialyse.

Alle patienter:

- Indgiv Rienso som en infusion, på følgende måde:
  - 510 mg (ét hætteglas) fortyndet i 50-250 ml steril 0,9 % natriumchlorid eller steril 5 % glucose administreres over mindst 15 minutter (koncentration svarende til 2-8 mg jern pr. ml).
- Patienter skal overvåges nøje for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner herunder ved overvågning af blodtryk og puls, under og i mindst 30 minutter efter hver infusion af Rienso. Derudover bør patienten placeres i liggende eller halvt liggende stilling under infusionen og i mindst 30 minutter efter afsluttet infusion.
- Indgiv et enkelt hætteglas som en infusion. Der kan, om nødvendigt, gives endnu et hætteglas som en infusion to til otte dage senere.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark  
T: +45 4677 1111  
F: +45 4675 6640

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. juni 2012

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Rienso findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt med begrænset udlevering (Se Bilag I Produktresumé pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden anvendelsen af Rienso i den enkelte medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) opnå enighed den nationale besluttende myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmidler, distributionsformer samt eventuelle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet har til formål at fremhæve risici og advarsler vedrørende overfølsomhedsreaktioner og monitorering af patienter under og efter administration.

MAH skal sørge for, at alle sundhedspersoner og patienter/plejere, der forventes at bruge Rienso i hver enkelt medlemsstat, hvor Rienso markedsføres, har adgang til/bliver udstyret med følgende uddannelsespakke:

- Tjekliste for sundhedspersoner
- Advarselskort til patienter

Sundhedspersonens tjekliste skal indeholde følgende oplysninger:

- Tjeklisten skal indeholde afkrydsningsfelter for at kontrollere og dokumentere:
  - o Bekræftelse vedrørende egnede omgivelser (tilgængeligt genoplivningsudstyr) forud for administration af ferumoxytol
  - o Patientens egnethed
  - o Kontraindikationer og advarsler
  - o Administrationens varighed
  - o Halvt liggende stilling under administration
  - o Varighed af monitoreringen af patienter efter administration.

Patientens advarselskort skal indeholde følgende vigtige oplysninger:

- Informationer vedrørende øget risiko for alvorlige, inklusive livstruende, overfølsomhedsreaktioner: Kontraindikationer, særlige patientpopulationer (fx gravide kvinder, ældre), advarsler, symptomer på overfølsomhedsreaktioner, monitorering foretaget af sundhedspersoner i 30 minutter efter administrationen, advarsel om sent indsættende allergiske reaktioner.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

| Betingelse                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tidsfrist        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre et PASS (studie) til nærmere karakterisering af sikkerhedsproblemerne ved hypersensitivetsreaktioner. Dette forsøg skal også fremgå af den opdaterede risikostyringsplan. Endelig rapport over undersøgelsen skal foreligge senest: | 31. juli 2016    |
| Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre et studie for at undersøge mekanismerne i overfølsomhed forbundet med eksponering for ferumoxytol i henhold til en protokol aftalt med CHMP. Endelig studieprotokol inden:                                                      | 31. oktober 2016 |

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## **A. ETIKETTERING**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Etiket på æsken (pakning med 1, 2, 6 eller 10 hætteglas)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rienso 30 mg/ml infusionsvæske, opløsning  
Jern som ferumoxytol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 30 mg jern.  
510 mg jern/17 ml

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer:  
Polyglucose-sorbitol carboxymethylether (PSC)  
Mannitol  
Vand til injektion  
Natriumhydroxid (til pH-justering)  
Saltsyre (til pH-justering)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas  
2 hætteglas  
6 hætteglas  
10 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til intravenøs anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

*Fritaget fra krav om brailleskrift*

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Hætteglasetiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Rienso 30 mg/ml infusionsvæske  
Jern som ferumoxytol  
Kun til intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

510 mg/17 ml

**6. ANDET**

**B. INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Rienso 30 mg/ml infusionsvæske, opløsning** Jern som ferumoxytol

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, om Rienso
3. Sådan bliver du behandlet med Rienso
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Rienso er et jernpræparat som indeholder det aktive stof ferumoxylol, der indgives som infusion i en blodåre. Det bruges til behandling af jernmangelanæmi som følge af manglende jernlagre hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion.

Jern er et vigtigt stof for dannelse af hæmoglobin, et molekyle i de røde blodceller, som betyder at ilten kan transporteres rundt i kroppen. Hvis der ikke er tilstrækkeligt jern i kroppen, kan der ikke dannes hæmoglobin, og det medfører anæmi (lavt niveau af hæmoglobin).

Formålet med Rienso-behandlingen er at fylde kroppens jerndepoter op.

#### **2. Det skal du vide om Rienso**

Før du får ordineret Rienso, har lægen taget en blodprøve for at sikre, at du har jernmangelanæmi.

##### **Du må ikke få Rienso:**

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rienso (angivet i punkt 6).
- hvis du har en kendt lægemiddelallergi eller har oplevet alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhedsreaktioner) ved andre jernpræparater til injektion.
- hvis du har for meget jern i kroppen.
- hvis din anæmi skyldes andet end jernmangel.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Rienso:

- hvis du tidligere har haft medicinallergi.
- hvis du har systemisk lupus erythematosus.
- hvis du har reumatoid arthritis.
- hvis du lider af astma, eksem eller andre allergier i alvorlig grad.
- hvis du har leverproblemer

- hvis du har problemer med immunsystemet.
  - hvis du har en infektion, det gælder også infektioner, der har bredt sig til blodbanen.
  - hvis du har en planlagt MR-scanning, da Rienso kan påvirke tolkningen af scanningen. Af samme grund skal du også tale med din læge eller røntgenspecialist, hvis du har fået Rienso inden for de seneste 6 måneder, og der skal foretages en MR-scanning.
- Rienso kan påvirke fortolkningen af blodprøver for jern.

### **Børn og teenagere**

Rienso bør ikke gives til børn og teenagere under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Rienso**

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler, vitaminer og mineraler.

### **Graviditet**

Rienso er ikke blevet afprøvet på gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet. Hvis du er gravid, skal du ikke have Rienso.

Det er vigtigt at fortælle lægen, hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlægger at blive gravid.

Hvis du kan blive gravid, skal du benytte prævention under behandlingen.

Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du kontakte lægen.

Din læge vil afgøre, om du skal have denne medicin.

### **Amning**

Det vides ikke, om det aktive stof i denne medicin kan gå over i modermælk. Hvis du ammer, skal du tale med lægen, før du får Rienso.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle mennesker kan føle sig svimle, konfuse eller øre efter at have fået behandlingen. Hvis dette sker for dig, bør du ikke køre bil eller bruge værktøjer eller maskiner.

### **Rienso indeholder ethanol og natrium**

Dette lægemiddel indeholder små mængder ethanol (alkohol), mindre end 100 mg per 17 ml hætteglas. Lægemidlet indeholder mindre end 23 mg natrium pr. 17 ml hætteglas, dvs. det er stort set "natrium-frit".

## **3. Sådan bliver du behandlet med Rienso**

Din læge vil beslutte, hvor meget Rienso, du skal have, baseret på din vægt og dine blodprøveresultater. Den behandling, du vil få, kan være 1 eller 2 hætteglas Rienso (å 510 mg) via infusion, og hver enkelt dosis indgives i en blodåre. For patienter, der får to hætteglas, indgives det andet to til otte dage efter den første infusion. Din læge vil beslutte, om der er behov for yderligere doser Rienso og i hvor lang tid. Han eller hun vil også overvåge dine blodprøveresultater for at undgå jernophobning.

Din læge eller sygeplejerske vil give dig Rienso ved en infusion i en blodåre. Du skal ligge ned, og dit blodtryk og din puls bliver overvåget imens. Din behandling med Rienso gives på et sted, hvor enhver allergisk hændelse straks kan blive behandlet på passende måde.

Du vil blive nøje overvåget under infusionen og i mindst 30 minutter efter hver infusion af lægen eller en sygeplejerske. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du begynder at føle dig utilpas. I så tilfælde vil de eventuelt beslutte at stoppe infusionen.

Hvis du er i hæmodialyse, kan du få Rienso via infusion over 15 minutter under dialyse.

## Hvis du har fået for meget Rienso

Overdosering kan medføre ophobning af jern i kroppen. Din læge vil holde øje med jernniveauerne for at undgå ophobning.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Alvorlige bivirkninger:**

Fortæl omgående lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogen af følgende tegn og symptomer, som er tegn på **alvorlige bivirkninger** under eller kort efter behandlingen:

Udslæt, kløe, (pludselig) svimmelhed, ørhed, (øget) hævelse, vejrtrækningsbesvær, hvesende åndedræt eller eventuelt andre problemer, du må få.

Hos nogle patienter kan disse allergiske reaktioner blive alvorlige eller livstruende (kendt som anafylaktiske reaktioner). Disses reaktioner kan være forbundet med hjerte og kredsløbsproblemer og tab af bevidsthed og kan resultere i dødsfald. Hvis du er over 65 år eller har en tilgrundliggende sygdom som fx lever- eller hjertesygdom, kan risikoen for at få alvorlige følger, herunder død, være større efter en alvorlig allergisk reaktion.

Lægerne kender til disse bivirkninger og vil holde øje med dig under infusionen og i mindst 30 minutter efter infusionen er afsluttet, og de har også en akut nødhjælpsbehandling klar, hvis det skulle blive nødvendigt.

### **Andre bivirkninger, som du skal fortælle lægen eller sygeplejersken om, hvis de bliver alvorlige:**

**Almindelige bivirkninger** (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Blødning, hævelse, misfarvning, smerter, udslæt, irritation eller varme på infusions-/injektionsstedet

**Ikke-almindelige bivirkninger** (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter):

- svimmelhed
- lavt blodtryk
- følelse af svaghed eller træthed
- følelse af døsighed eller søvnighed
- rødmen, hedeure
- følelse af varme, feber
- sved (inklusiv nattesved)
- kulderystelser
- forhøjet blodtryk (pludselig forhøjelse af blodtrykket)
- hududslæt, kløe, mørkfarvning af et område i huden eller neglene, blå mærker, nældefeber
- brændende fornemmelse i huden
- kortåndethed
- diarré
- forstoppelse
- mavepine / ubehag
- udspilet eller oppustet mave
- kvalme, opkastning
- misfarvet afføring
- smagsforandringer
- øget eller nedsat appetit
- muskel/ledsmerter, svaghed eller stivhed, muskelspasmer

- hovedpine
- brystmerter / ubehag
- rygsmerter
- ændringer i blodprøveresultater (fx jernparametre)
- allergiske reaktioner inklusiv alvorlige allergiske reaktioner (se afsnittet “alvorlige bivirkninger”).

**Sjældne bivirkninger** (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- brændende, stikkende, følelsesløs eller snurrende fornemmelse i huden
- dehydrering
- mavebesvær / fordøjelsesbesvær
- næseblod
- mundtørhed
- brændende eller snurrende fornemmelse i tungen / munden
- øget tåredannelse
- uklart syn
- gigt
- unormale blodprøver (nedsat glucose, forhøjet kalium, unormale leverfunktionsprøver, forhøjet antal hvide blodceller, f.eks. eosinofili)

**Bivirkninger med ukendt frekvens** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)

Følgende alvorlige bivirkninger er blevet indberettet kort efter administration af Rienso:

- Livstruende og dødelige allergiske reaktioner (anafylaktisk/anafylaktoid overfølsomhed)
- Hjerter-/kardiale komplikationer (som påvirker hjerte og blodkar) herunder hjerteanfald, hjertestop, hjertebanken, udvidede blodkar, forandringer i puls, herunder svag/manglende puls, hjertet ophører at slå, hjerte- og vejrtrækningsstop, blå misfarvning af huden og/eller slimhinderne på grund af manglende ilt i blodet (cyanose)
- Besvimelse/tab af bevidsthed/manglende reaktion
- Pludselig hævelse af hud eller slimhinder (angioødem), hududslæt
- Hvæsende vejrtrækning (bronkospasme), hoste, hævelser i de øvre luftveje, vejrtrækningsbesvær (ændret hastighed af vejrtrækning), manglende evne til at trække vejret
- Halsirritation, sammensnøring af halsen, hævelse af læber, hævelse af tunge
- Misfarvning på injektionsstedet, kløe og misfarvning på injektionsstedet

### Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte produktet mod lys.  
Må ikke nedfryses.

Inden administrationen efterser den person, der skal indgive medicinen, hætteglassene for tegn på skader eller nedbrydning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Rienso indeholder

- Aktivt stof: jern (som ferumoxytol 30 mg/ml).
- 1 ml infusionsæske, opløsning indeholder 30 mg jern som ferumoxytol.
- 17 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 510 mg jern som ferumoxytol.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, polyglucose-sorbitol carboxymethylether (PSC), natriumhydroxid (til pH-justering, saltsyre (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningstørrelser

Rienso er en sort til rødbrun infusionsvæske, opløsning.  
Rienso leveres i hætteglas af glas med 17 ml.  
Rienso fås i pakningsstørrelser på 1, 2, 6 eller 10 hætteglas.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark  
T: +45 4677 1111  
F: +45 4675 6640

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

#### Lietuva

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto: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](mailto: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](mailto:medinfo@takeda.de)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Τηλ: +30 210 6729570  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**España**

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

**Nederland**

Takeda Nederland bv  
Tel: +31 23 56 68 777  
[nl.medical.info@takeda.com](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

**Norge**

Takeda Nycomed AS  
Tlf: + 47 6676 3030  
[infonorge@takeda.com](mailto: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](mailto:infosweden@takeda.com)

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

### **Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale (se punkt 3):**

#### *Administration af Rienso*

Rienso må kun administreres, når der er personale trænet til at evaluere og håndtere tilfælde af anafylaktiske reaktioner.

Rienso skal administreres som en intravenøs infusion på et nyt eller eksisterende venøst adgangssted. Administrationen skal foretages som følger:

#### Hæmodialysepatienter:

Doseringen skal påbegyndes, når blodtrykket er stabilt, og patienten har gennemgået mindst en times hæmodialyse.

#### Alle patienter:

- Indgiv Rienso som en infusion efter følgende vejledning:
  - 510 mg (ét hætteglas) fortyndet i 50-250 ml af steril 0,9 % natriumchlorid eller steril 5 % glucose administreret over mindst 15 minutter (svarer til en koncentration på 2-8 mg jern pr. ml).
- Patienter skal overvåges nøje for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner herunder overvågning af blodtryk og puls, under og i mindst 30 minutter efter hver infusion af Rienso. Derudover bør patienter placeres i liggende eller halvt liggende stilling under infusionen og i mindst 30 minutter efter afsluttet infusion.
- Indgiv et enkelt hætteglas som en infusion. Der kan om nødvendigt indgives endnu et hætteglas som en infusion to til otte dage senere hvis det er indiceret ifølge produktresuméet.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### Uforlideligheder

- Rienso må ikke blandes med andre lægemidler end de nedenfor nævnte infusionsvæsker.
- Rienso må kun blandes med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller steril 5 % glucose op til en endelig koncentration på 2-8 mg jern pr. ml.
- Der må ikke anvendes andre intravenøse fortyndingsopløsninger og terapeutiske midler. For instruktioner om fortynding, se pkt 4.2.

#### Overdosis

- Overdosering skal behandles, om nødvendigt, med et jernkuleringsmiddel. Se yderligere oplysninger i produktresuméet under pkt. 4.9.

#### Stabilitet og opbevaring

- Opbevaringstid – 48 måneder
- Holdbarhed efter anbrud og efter fortynding til infusion:  
Kemisk og fysisk in use holdbarhed er dokumenteret i 96 timer ved 25 °C
- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter første anbrud eller umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid under anvendelse og betingelser forud for anvendelsen brugerens ansvar og kan ikke holde sig længere end 4 timer ved 25 °C.
- Opbevares i den originale emballage for at beskytte produktet mod lys. Må ikke nedfryses.

#### **BILAG IV**

#### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ANBEFALING AF ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR for Rienso er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

### Overfølsomhedsreaktioner

Kumulativt 21 tilfælde af hypersensitivitet (8 alvorlige, 13 ikke alvorlige) er blevet indberettet under kliniske forsøg. Kumulativt, siden tildeling af markedsføringstilladelsen op til datalåsepunktet (data lock-point (DLP) for den aktuelle PSUR indberettedes i alt 527 tilfælde af overfølsomhedsreaktioner efter markedsføring, heraf var mere end 50 % alvorlige og omfattede livstruende allergiske reaktioner (264 alvorlige, 263 ikke alvorlige). I alt er der indberettet 42 dødelige tilfælde kumulativt. 29 af disse var forbundet med overfølsomhedsreaktioner. Inden for de begrænsninger, der ligger i indberetning efter markedsføring, kan følgende indberetningsgrad beregnes: Per 30. juni 2014 er den kumulative samlede indberetningsrate efter markedsføring for hypersensitivitet baseret på 2 g per person per år:  $266.914 \times 100 = 0,20 \%$ . I PSUR-dækningsperioden er der indberettet 45 nye tilfælde af overfølsomhedsreaktioner: 24 alvorlige inklusive et dødeligt tilfælde er allerede indberettet som en del af den tidligere PSUR som seneste information, og 21 ikke alvorlige tilfælde.

Efter DLP for den nuværende PSUR er yderligere 6 dødelige tilfælde af overfølsomhedsreaktioner over for ferumoxytol blevet indberettet. To af disse indberetninger var inkluderet af MAH som seneste information i denne PSUR. De andre fire tilfælde blev indberettet efter, at denne PSUR blev indsendt til vurdering. Alle seks dødelig overfølsomhedstilfælde blev indberettet i USA og omfattede ældre patienter (> 65 år) med co-morbiditeter. En af patienterne havde lægemiddelallergi i anamnesen. I 5 ud af disse 6 tilfælde blev ferumoxytol administreret som IV-injektion (enten hurtigt eller langsom IV indgift), for det øvrige tilfælde er administrationsmetoden ukendt.

Det skal bemærkes, at 28 ud af de 35 dødelige tilfælde af overfølsomhedsreaktioner forekom hos ældre patienter (> 65 år). Der er intet tegn på, at risikoen for overfølsomhedsreaktioner som sådan er øget hos ældre patienter, men disse patienter har en øget risiko for komplikationer.

I betragtning af det kumulative antal indberettede tilfælde af overfølsomhedsreaktioner (alvorlige, ikke alvorlige), herunder 35 dødelige tilfælde, overvejede PRAC nye yderligere risikominimeringsforanstaltninger ud over dem, der allerede er implementeret som en del af den foregående PSUR og anbefalede, at der tilføjes en advarsel om den resulterende sværhed af overfølsomhedsreaktionerne hos patienter over 65 år med co-morbiditeter i punkt 4.4 i produktresuméet.

### Forstyrrelse i forbindelse med MR (Magnetresonans-scanning)

Der er til dato ikke modtaget nogen spontane indberetninger efter markedsføring om MR-påvirkning. I denne PSUR er der fremlagt yderligere dokumentation af indehaveren af markedsføringstilladelsen, som identificerer 9 relevante publikationer, der handler om ferumoxytol og MR. Fire rapporter om tilfælde er blevet publiceret, som beskriver de supraparamagnetiske virkninger af ferumoxytol på MR-billeddannelse og understregede vigtigheden af, at radiologerne er opmærksomme på, om en patient nyligt har modtaget ferumoxytol. Baseret på et begrænset antal indberetninger af tilfælde lader det til, at påvirkningen af ferumoxytol på fortolkningen af MR-scanninger på grund af dets unikke krystallinske struktur primært bemærkes i de første få uger efter administration og, baseret på data fra dyr, forsvinder inden for 3 måneder. MAH er af den opfattelse, at det nuværende produktresumé i EU nøjagtigt afspejler den aktuelle litteratur og leverer passende vejledning for praktiserende læger i EU. MAH erkender, at Rostoker og Cohen anbefaler mindst 6 måneder mellem administration af ferumoxytol og MR, hvilket de baserer på studiet af 6 raske frivillige publiceret af Storey et al. Derfor foreslog MAH som en del af denne PSUR at ændre den aktuelle advarsel i pkt. 4.4 i produktresuméet, så det afspejler, at interferens med MR kan forekomme i op til 6 måneder efter administration af ferumoxytol, hvilket blev tiltrådt af PRAC.

Derfor mente PRAC, ud fra de tilgængelige data vedrørende overfølsomhedsreaktioner og interferens med magnetresonansscanning (MR), at ændringer af produktoplysningerne og betingelserne for markedsføringstilladelsen var berettigede.

CHMP er enig i de videnskabelige konklusioner, som PRAC har fremsat.

**Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for Rienso er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel, der indeholder det aktive stof ferumoxytol, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen ændres.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg