

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rienso 30 mg / ml Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung enthält 30 mg Eisen als Ferumoxytol.

Jede Durchstechflasche mit 17 ml Lösung enthält 510 mg Eisen als Ferumoxytol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung

Schwarze bis rotbraune Lösung

Osmolalität: 270-330 mOsm/kg

pH: 6,5 bis 8,0

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Rienso ist bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zur intravenösen Behandlung von Eisenmangel-Anämie vorgesehen.

Die Diagnose eines Eisenmangels muss auf entsprechenden Laboruntersuchungen (siehe Abschnitt 4.2) basieren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Rienso sollte nur angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardiopulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist.

Während und für die Dauer von mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion von Rienso müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich der Überwachung des Blutdrucks und des Pulses überwacht werden. Darüber hinaus müssen die Patienten während und für die Dauer von mindestens 30 Minuten nach der Infusion in eine liegende oder halb liegende Position gebracht werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Dosierung

#### *Behandlung*

Die Therapieempfehlung für Rienso basiert, wie in Tabelle 1 dargestellt, auf den Hämoglobinwerten des Patienten vor der Behandlung und dem Körpergewicht.

Jede 510-mg-Dosis wird als intravenöse Infusion über mindestens 15 Minuten verabreicht. Bei Patienten, die zwei Dosen erhalten, wird die zweite Infusion von 510 mg 2 bis 8 Tage später intravenös entsprechend den Angaben in Tabelle 1 injiziert.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosierungstabelle für die Behandlung mit Rienso**

Hämoglobin	Zu verabreichende Gesamtmenge Rienso mg Eisen (Anzahl der Durchstechflaschen)	
	≤ 50 kg Körpergewicht	> 50 kg Körpergewicht
>10-12 g/dl	510 mg Eisen (1 Durchstechflasche)	2 × 510mg Eisen (2 Durchstechflaschen)
≤10 g/dl	2 × 510 mg Eisen (2 Durchstechflaschen)	2 × 510 mg Eisen (2 Durchstechflaschen)

Die maximale Dosis beträgt 1020 mg (2 Durchstechflaschen) und die beiden Dosen Rienso dürfen nicht zur gleichen Zeit verabreicht werden.

Rienso darf Patienten nicht verabreicht werden, wenn deren Hämoglobinwerte über 12 g/dl, die Serum-Transferrin-Sättigung (TSAT) über 50 % oder der Ferritin-Spiegel mehr als 800 ng/ml beträgt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten frühestens einen Monat nach Abschluss der Behandlung mit Rienso erneut untersucht werden, einschließlich Laboruntersuchungen der hämatologischen Parameter und des Eisenspiegels.

#### *Erneute Behandlung*

Um den Zielwert des Hämoglobins aufrechtzuerhalten, kann eine erneute Behandlung mit Rienso erfolgen nachdem der Patient erneut beurteilt und ein Eisenmangel bestätigt wurde. Für die Erhaltungstherapie und die Patientenüberwachung sollten die Empfehlungen der aktuellen Therapie-Leitlinien (z. B. Revised European Best Practice Guidelines) befolgt werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rienso bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher darf Rienso bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Besondere Patientengruppe – Hämodialysepatienten*

Bei Hämodialysepatienten sollte Rienso angewendet werden, wenn der Blutdruck stabil ist und der Patient mindestens eine Stunde der Hämodialyse abgeschlossen hat.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Rienso wurde nicht speziell bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht; die klinische Erfahrung ist auf 8 Patienten begrenzt. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte parenterales Eisen nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung verabreicht werden. Es wird keine Veränderung der Dosierung empfohlen.

#### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung per Infusion.

Rienso sollte als sterile Infusion von 50 ml–250 ml Natriumchlorid 0,9 % oder Glukose 5 % über mindestens 15 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitte 6.3 und 6.6).

### 4.3 Gegenanzeigen

Die Verwendung von Rienso ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Rienso oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte einer Arzneimittelallergie einschließlich Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate.
- Hinweisen auf eine Eisenüberladung
- nicht durch Eisenmangel verursachter Anämie

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Parenteral verabreichte Eisenpräparate können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerwiegende und potenziell tödlich verlaufende anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen. Auch nach vorherigen komplikationslos vertragenen Injektionen parenteraler Eisenpräparate wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

Das Risiko ist erhöht bei Patienten mit bekannten Allergien, einschließlich Arzneimittelallergien, sowie bei solchen mit schwerem Asthma, Ekzem oder anderer atopischer Allergie in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit immunologischen oder inflammatorischen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus Erythematodes, rheumatoide Arthritis) besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei der parenteralen Anwendung von Eisenkomplex-Präparaten.

Rienso sollte nur angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardiopulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist. Während und für die Dauer von mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion von Rienso müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich der Überwachung des Blutdrucks und des Pulses überwacht werden. Darüber hinaus müssen die Patienten während und für die Dauer von mindestens 30 Minuten nach der Infusion in eine liegende oder halb liegende Position gebracht werden.

Wenn während der Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen oder Anzeichen einer Unverträglichkeit auftreten, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Eine Ausrüstung zur kardio-pulmonalen Reanimation sowie zur Behandlung einer akuten anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion sollte verfügbar sein, einschließlich einer injizierbaren 1:1.000 Adrenalinlösung. Falls erforderlich, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden erfolgen.

Tödliche und lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen auf Rienso wurden nach der Markteinführung beobachtet. Klinische Präsentationen umfassten anaphylaktische Reaktionen mit Herzstillstand/Herz- und Atemstillstand, schwerer Hypotonie, Synkopen und Nichtansprechbarkeit (siehe Abschnitt 4.8).

Bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre) oder bei Patienten mit mehreren Komorbiditäten, bei denen eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, kann der Ausgang schwerwiegender sein.

#### Hypotonie

Es wurden schwere hypotone Reaktionen als Nebenwirkung berichtet. Nach der Verabreichung von Rienso kann eine Hypotonie mit oder ohne begleitende Anzeichen von Überempfindlichkeit auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Nach jeder Verabreichung von Rienso müssen die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden.

### Eisenüberladung

Rienso darf Patienten mit Eisenüberladung nicht verabreicht werden. Rienso darf Patienten nicht gegeben werden, wenn der Hämoglobinwert über 12 g/dl, die Serum-Transferrin-Sättigung (TSAT) über 50 % oder der Ferritin-Spiegel über 800 ng/ml liegen (siehe Abschnitt 4.2).

### Immunerkrankung oder Infektion

Parenterale Eisenpräparate dürfen bei immunologischer Erkrankung oder akuter oder chronischer Infektion nur mit Vorsicht verwendet werden. Es wird nicht empfohlen, Rienso Patienten mit anhaltender Bakteriämie zu verabreichen.

### Erneute Behandlung / Langzeitanwendung

Es liegen nur begrenzte klinische Studiendaten hinsichtlich einer erneuten Behandlung mit Rienso und keine klinischen Daten zur wiederholten Langzeitanwendung vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

### Ethanol- und Natriumgehalt

Enthält Alkohol (weniger als 100 mg pro 17 ml Durchstechflasche).

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 17 ml Durchstechflasche.

### Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Verabreichung von Rienso kann die diagnostische Aussagekraft von MRT-Untersuchungen vorübergehend beeinträchtigen.

Geplante MRT-Untersuchungen sollten vor der Verabreichung von Rienso durchgeführt werden.

Der Einfluss auf vaskuläre MRT-Untersuchungen hält etwa 1-2 Tage an, während Untersuchungen von Gewebestrukturen für bis zu 6 Monate verändert sein können.

Die MRT-Bilder sind bereits früher auswertbar, wenn das Personal über die Behandlung mit Rienso informiert ist oder wenn T1- oder PD-gewichtete MR-Pulssequenzen verwendet werden.

Rienso beeinträchtigt Röntgen-, Computertomographie- (CT), Positronen-Emissions-Tomographie- (PET), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Ultraschall- oder nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren nicht.

### Wechselwirkungen bei serologischen Untersuchungen

In den ersten 24 Stunden nach der Verabreichung von Rienso kann das Serum-Eisen und das an Transferrin gebundene Eisen in Laboruntersuchungen zu hohe Werte anzeigen, da auch das Eisen im Rienso-Komplex gemessen wird.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Wie bei allen parenteralen Eisenpräparaten wird bei gleichzeitiger Verabreichung die Absorption von oralem Eisen vermindert.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Gebärfähige Frauen und Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien zu einer Anwendung von Rienso bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist daher vor Anwendung während der Schwangerschaft erforderlich und Rienso sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn es ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Im ersten Trimester einer Schwangerschaft auftretende Eisenmangelanämien können in vielen Fällen mit oral verabreichten Eisenpräparaten behandelt werden. Die Behandlung mit Rienso sollte auf das

zweite und dritte Trimester begrenzt werden, sofern der Nutzen der Therapie höher als das potenzielle Risiko für Mutter und Fötus eingeschätzt wird.

Die Anwendung von Rienso bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rienso/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Rienso in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Rienso zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Bei erwachsenen Ratten wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsfähigkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurden in der F1-Generation schädliche Auswirkungen auf die sexuelle Reifung und auf die Fähigkeit Nachkommen zu zeugen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Rienso kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls nach der Verabreichung von Rienso Symptome, wie Schwindel, Verwirrtheit oder Benommenheit auftreten, sollten die Patienten nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Es wurden keine Studien hinsichtlich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien an 1562 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurden Nebenwirkungen bei 7,9 % der Patienten, die Rienso erhielten, beobachtet; 0,2 % wurden als schwerwiegend eingestuft.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Symptome (Durchfall, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen), Kopfschmerzen, Schwindel und Blutdruckabfall, die alle bei weniger als 2,5 % der Patienten auftraten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen oder hypotone Reaktionen sind gelegentlich (weniger als 1 Fall pro 100 Patienten) und traten bei 0,2 % (3/1562) der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auf, die während der klinischen Studien Rienso erhielten. Einer dieser drei Fälle wurde als eine anaphylaktoide Reaktion klassifiziert.

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt alle Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung oder während der klinischen Studien, in denen 1562 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Abstand von 2 bis 8 Tagen zwei Injektionen von jeweils 510 mg Rienso erhielten, beobachtet wurden.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung beobachtet wurden**

<b>SYSTEMORGAN-KLASSE</b>	<b>HÄUFIG (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>GELEGENTLICH (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>SELTEN (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>NICHT BEKANNT (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Eosinophilie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit inkl. Anaphylaxie*		Lebensbedrohliche anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Gesteigerter Appetit	Dehydration Gicht Hyperkaliämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Dysgeusie Kopfschmerzen Somnolenz brennendes Gefühl	Parästhesie	Synkope Teilnahmslosigkeit Verlust des Bewusstseins
Augenerkrankungen			Erhöhte Tränensekretion verschwommenes Sehen	
Herzerkrankungen				Tachykardie/ Arrhythmie, Herzstillstand Herz- und Atemstillstand Myokardinfarkt Zyanose Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen		Hypotension (Hypotension, erniedrigter Blutdruck) Hitzewallungen (Hitzewallungen, Erröten) Hypertension (Hypertension, beschleunigte Hypertension)		Vasodilation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Nasenbluten	Bronchospasmus Husten Hyperventilation Hypoxie Larynxödem Pharynxödem Atemstillstand Ateminsuffizienz Hustenreiz Engegefühl im Hals pfeifende Atmung

<b>SYSTEMORGAN- KLASSE</b>	<b>HÄUFIG (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>GELEGENLICH (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>SELTEN (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>NICHT BEKANNT (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall Verstopfung Übelkeit Bauchschmerzen (Blähung, Schmerzen im Oberbauch, Magenbeschwerden) Erbrechen veränderte Stuhlfarbe	Mundtrockenheit Dyspepsie Glossodynie	Schwellung der Lippen Geschwollene Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen			Abnormale Leberfunktion	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag (Ausschlag, generalisierter Ausschlag, juckender Ausschlag, Urtikaria) Pruritus (generalisierter Juckreiz) Ekchymose Schwitzen (Hyperhidrose, Nachtschweiß) Hauthyperpigmen- tierung Hautreaktion		Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen Muskelkrämpfe Muskel- /Gelenkschmerzen oder Steifigkeit (Arthralgie, Myalgie, Muskelschwäche, Steifigkeit des Skelettsystems)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle (Bluterguss, Schmerzen, Reaktionen, Schwellung, Wärmegefühl, Blutung, Reizung, Ausschlag an der Injektions- /Infusionsstelle)	Müdigkeit (Asthenie, Müdigkeit) Brustschmerz (Beschwerden in der Brust, Brustschmerz) Schüttelfrost Fieber (Hitzegefühl, Pyrexie)		Verfärbungen an der Injektionsstelle Juckreiz an der Injektionsstelle
Untersuchungen		Serum-Ferritin erhöht	Blutzucker verringert	Fehlender Puls Verminderte Sauerstoffsättigung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Prellung		

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien führten folgende Nebenwirkungen bei  $\geq 2$  mit Rienso behandelten Patienten zum Abbruch der Behandlung: Hypotonie, Schwellungen an der Infusionsstelle, erhöhte Serum-Ferritin-Werte, Brustschmerzen, Durchfall, Schwindel, Ekchymose, Juckreiz, chronische Niereninsuffizienz und Urtikaria.

\* Tödliche und lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen auf Rienso wurden nach der Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Zur Überdosierung beim Menschen liegen für Rienso keine Erfahrungen aus klinischen Studien vor. Während der Post-Marketing-Phase erhielten mehrere Patienten eine Überdosis Rienso im Bereich von 1 g an 1 Tag bis zu 2,5 g über 21 Tage. Dabei wurde nur in einem Fall ein gering ausgeprägter Hautausschlag beobachtet. Die übermäßige Verabreichung von Rienso kann zu einer Akkumulation von Eisen in den Speichern und möglicherweise zu einer Häm siderose führen.

Eine regelmäßige Überprüfung der Laborparameter der Eisenspeicherung, wie Serum-Ferritin und Transferrinsättigung, ermöglicht es, eine Akkumulation von Eisen zu erkennen. Allerdings ist Vorsicht bei der Interpretation der Serumeisen-Messwerte in den 24 Stunden nach der Verabreichung von Rienso geboten, da der Labortest den Rienso-Eisenkomplex mit erfasst und dadurch fälschlich zu hohe Werte für Serum-Eisen und für Transferrin gebundenes Eisen ausgibt. Weitere Informationen zur Eisenüberladung finden Sie in Abschnitt 4.4, und zu Dosierungshinweisen in Abschnitt 4.2.

Eine Überdosierung sollte, falls erforderlich, mit Eisen-Chelatbildnern behandelt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

#### Wirkmechanismus

Rienso ist ein kolloidaler Eisen-Kohlenhydrat-Komplex. Es enthält Eisenoxidteilchen mit einem Eisenoxid-Kern, der von einer Hülle aus Polyglucose-Sorbitol-Carboxymethylether umgeben ist. Die Hülle schützt das bioaktive Eisen vor den Plasmakomponenten, bis der Eisen-Kohlenhydrat-Komplex von Makrophagen des retikuloendothelialen Systems in der Leber, Milz und dem Knochenmark aufgenommen wird. Das Eisen wird dann intrazellulär aus dem Eisen-Kohlenhydrat-Komplex in Vesikel in den Makrophagen freigesetzt. Das Eisen wird dann entweder in intrazelluläre Eisenspeicher (z. B. Ferritin) aufgenommen oder über das Plasma-Transferrin in erythroide Vorläuferzellen transportiert, wo es in Hämoglobin eingebaut wird.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rienso (kumulative Dosis von 1,02 Gramm) für die Behandlung von Eisenmangel bei chronisch nierenkranken Patienten mit Eisenmangelanämie wurde in drei kontrollierten, randomisierten, open-label, klinischen Studien (Studien 1, 2 und 3) beurteilt. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit an Tag 35 der kontrollierten Phase jeder Studie sind in

Tabelle 3 dargestellt. Dazu gehören in jeder Behandlungsgruppe der Studien 1, 2, und 3 die Ausgangswerte und die mittlere Veränderung zu Tag 35 von Hämoglobin (Hb, g/dl), Transferrinsättigung (TSAT, %) und Ferritin (ng/ml) sowie der Anteil der Probanden, die an Tag 35 Hb-Responder sind (definiert als Anteil der Probanden mit einem Hb-Anstieg von mindestens 1,0 g/dl).

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsendpunkte an Tag 35 (Intent to Treat-Population)**

Endpunkt	Studie 1 Nicht-dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung		Studie 2 Nicht-dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung		Studie 3 dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung	
	Rienso n = 226	Orales Eisen n = 77	Rienso n = 228	Orales Eisen n = 76	Rienso n = 114	Orales Eisen n = 116
Ausgangs-Hb (Mittelwert ± SD, g/dl)	<b>9,9</b> ± 0,8	<b>9,9</b> ± 0,7	<b>10,0</b> ± 0,7	<b>10,0</b> ± 0,8	<b>10,6</b> ± 0,7	<b>10,7</b> ± 0,6
Hb-Veränderung vom Ausgangswert an Tag 35 (Mittelwert ± SD, g/dl)	<b>1,2*</b> ± 1,3	<b>0,5</b> ± 1,0	<b>0,8*</b> ± 1,2	<b>0,2</b> ± 1,0	<b>1,0*</b> ± 1,1	<b>0,5</b> ± 1,1
Anteil der Hb- 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>
TSAT-Ausgangswert (Mittelwert ± Standardabweichung,%)	<b>9,8</b> ± 5,4	<b>10,4</b> ± 5,2	<b>11,3</b> ± 6,1	<b>10,1</b> ± 5,5	<b>15,7</b> ± 7,2	<b>15,9</b> ± 6,3
TSAT-Veränderung vom Ausgangswert an Tag 35 (Mittelwert ± Standardabweichung, %)	<b>9,2</b> ± 9,4	<b>0,3</b> ± 4,7	<b>9,8</b> ± 9,2	<b>1,3</b> ± 6,4	<b>6,4</b> ± 12,6	<b>0,6</b> ± 8,3
Ferritin-Ausgangswert (Mittelwert ± SD, ng/ml)	<b>123,7</b> ± 125,4	<b>146,2</b> ± 136,3	<b>146,1</b> ± 173,6	<b>143,5</b> ± 144,9	<b>340,5</b> ± 159,1	<b>357,6</b> ± 171,7
Ferritin-Veränderung vom Ausgangswert an Tag 35 (Mittelwert ± SD, ng/ml)	<b>300,7</b> ± 214,9	<b>0,3</b> ± 82,0	<b>381,7</b> ± 278,6	<b>6,9</b> ± 60,1	<b>233,9</b> ± 207,0	<b>-59,2</b> ± 106,2

\*p ≤ 0,001 für den Haupt-Wirksamkeitsendpunkt

Hb = Hämoglobin; TSAT = Transferrin-Sättigung; SD = Standardabweichung

In allen drei Studien wurden die Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Eisenmangelanämie in eine Behandlung mit oralem Eisen oder Rienso randomisiert. Rienso wurde als zwei intravenöse Injektionen von jeweils 510 mg (im Abstand von 2 bis 8 Tagen) verabreicht und orales Eisenfumarat wurde in einer Tagesdosis von 200 mg elementarem Eisen über 21 Tage verabreicht. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie betreffen die Veränderung der Hämoglobinkonzentration zwischen Studienbeginn und Tag 35. In Studie 1 und 2 nahmen nicht-dialysepflichtige Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und in Studie 3 dialysepflichtige Patienten teil.

In Studie 1 war das Durchschnittsalter der Patienten 66 Jahre (Bereich 23 bis 95); 60 % waren weiblich, 65 % waren Kaukasier, 32 % waren mit schwarzer Hautfarbe und 2 % hatten eine andere

ethnische Abstammung. In der Rienso- und der oralen Eisen-Gruppe erhielten bei Studienbeginn 42 % bzw. 44 % der Patienten Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA).

In Studie 2 war das Durchschnittsalter der Patienten 65 Jahre (Bereich 31 bis 96); 61 % waren weiblich, 58 % waren Kaukasier, 35 % waren mit schwarzer Hautfarbe und 7 % hatten eine andere ethnische Abstammung. In der Rienso- und der oralen Eisen-Gruppe erhielten bei Studienbeginn 36 % bzw. 43 % der Patienten ESA.

In Studie 3 war das Durchschnittsalter der Patienten 60 Jahre (Bereich 24 bis 87); 43 % waren weiblich, 34 % waren Kaukasier, 59 % waren mit schwarzer Hautfarbe und 7 % hatten eine andere ethnische Abstammung. Alle Patienten erhielten bei Studienbeginn ESA.

Nach Abschluss der kontrollierten Phase in jeder der Phase-3-Studien konnten Patienten bei weiter bestehender Eisenmangelanämie optional mit zwei zusätzlichen 510 mg-Dosen behandelt werden, wodurch die kumulative Gesamtdosis auf 2,04 g anstieg. Insgesamt erhielten 69 Patienten eine kumulative Gesamtdosis von 2,04 g. Die nach dieser erneuten Verabreichung von Rienso beobachteten Nebenwirkungen entsprachen nach Art und Häufigkeit denen nach den ersten zwei intravenösen Injektionen.

In einer placebokontrollierten Cross-over-Studie erhielten 713 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eine Einzeldosis Rienso 510 mg oder Placebo. Die Nebenwirkungen, die bei diesen Patienten berichtet wurden, entsprachen nach Art und Häufigkeit den in anderen klinischen Studien beobachteten.

#### Daten nach Markteinführung aus Dialysekliniken in den USA

Retrospektive Beobachtungsdaten aus drei großen Dialysekliniken in den USA über einen Zeitraum von 1 Jahr umfassten die Behandlung von über 8.600 Patienten mit mehr als 33.300 verabreichten Dosen von Rienso; fast 50 % der Patienten erhielten wiederholte Anwendungen mit 4 oder mehr Dosen. Die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration nahm nach der Behandlung zu (0,5 bis 0,9 g/dl) und stabilisierte sich über 10 Monate nach der Verabreichung im Bereich von 11 bis 11,7 g/dl; neue sicherheitsrelevante Beobachtungen wurden auch bei wiederholter Dosierung nicht identifiziert.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rienso eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Eisenmangel-Anämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Das pharmakokinetische (PK) Verhalten von Rienso wurde an gesunden Probanden und bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5D untersucht. Rienso zeigte eine dosisabhängige, durch die Eliminationskapazität begrenzte Elimination aus dem Plasma mit einer Halbwertszeit beim Menschen von etwa 16 Stunden. Die Clearance (CL) nahm mit höheren Rienso-Dosen ab. Das Verteilungsvolumen (Vd) entsprach dem Plasmavolumen, und die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) stiegen mit der Dosis an. Die geschätzten CL- und Vd-Werte nach zwei Dosen Rienso 510 mg, die innerhalb von 24 Stunden intravenös verabreicht wurden, betragen 69,1 ml/h bzw. 3,3 Liter. Die  $C_{max}$  und der Zeitpunkt der maximalen Konzentration ( $t_{max}$ ) waren 206 mcg/ml bzw. 0,32 h. Die Infusionsgeschwindigkeit hatte keinen Einfluss auf die PK-Parameter. Es wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet. Rienso wird durch Hämodialyse nicht entfernt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, lokalen Verträglichkeit und zur Immunotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer 4-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung an Ratten zeigten sich nach 26-wöchiger Erholung hepatische Veränderungen (fokale oder multifokale Blutung, hämorrhagische Nekrose, chronische Entzündung und/oder Gallenganghyperplasie) an den weiblichen Tieren (kumulative HED der Dosis-Gruppen verglichen zum Sicherheitsfaktor von 5,1 und 10,5 zur kumulativen menschlichen therapeutischen Dosis (2 x 510 mg Fe) bei einem 60 kg schweren Menschen). Solche Effekte wurden bei den männlichen Tieren in dieser Studie oder der 13-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung bei Ratten (ohne Erholung) nicht gesehen. Von der klinischen Datenlage gibt es keine Evidenz dafür, dass die in den weiblichen Ratten gesehenen Effekte eine Bedeutung für den Menschen haben.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Rienso durchgeführt.

Bei Ratten, denen Rienso intravenös in Dosen bis zu 18 mg Fe/kg/Tag (äquivalent zu 2,9 mg Fe/kg/Tag beim Menschen) verabreicht wurde, wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

Die Verabreichung von Rienso an Ratten während der Organogenese bei maternal toxischen Dosen von 100 mg Fe/kg/Tag bewirkte eine Verringerung des Gewichts der Feten.

Bei Kaninchen führte die Verabreichung von Rienso während der Organogenese in der hohen Dosierung von 45,3 mg Fe/kg/Tag (HED von 14,6 mg Fe/kg/Tag) zu vermindertem Körpergewicht der Feten und zu äußerlichen und/oder Weichteilgewebe-Fehlbildungen (verdrehte oder gebeugte Vorder- und verdrehte Hinterbeine, innere Hydrocephalie, fehlende Gehirne, Gaumenspalten und Mikroglossie); eine Dosierung, welche nur eine minimale Toxizität beim Muttertier induzierte.

Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die sexuelle Reifung bei männlichen Jungtieren unter der hohen Dosis von 60 mg Fe/kg/Tag (HED von 9,7 mg Fe/kg/Tag) verzögert. Bei den weiblichen Jungtieren der mittleren und hohen Dosis-Gruppen von 30 mg Fe/kg/Tag bzw. 60 mg Fe/kg/Tag (HED von 4,8 mg Fe/kg/Tag und 9,7 mg Fe/kg/Tag) war die sexuelle Reifung verzögert und in einigen Tieren wurde eine Unterbrechung des Östruszyklus beobachtet. Die Fähigkeit Nachkommen zu zeugen (reproduktive Kompetenz), war bei den männlichen Tieren in der Hoch-Dosis-Gruppe und bei den weiblichen Tieren in den Mittleren- und Hoch-Dosis-Gruppen reduziert, unabhängig davon, ob F1-Männchen mit F1-Weibchen oder F1-Männchen mit unbehandelten Weibchen oder umgekehrt gepaart wurden.

In einer Laktationsstudie an Ratten ließ sich eine minimale Ausscheidung von Rienso oder von markiertem Rienso ausgehende Radioaktivität in der Milch nach einmaliger intravenöser Verabreichung von etwa 100 mg Fe/kg (HED von 16,1 mg Fe/kg, ca. 2-fache der empfohlenen 510 mg Dosis beim Menschen basierend auf mg/m<sup>2</sup>) von entweder unmarkiertem, <sup>59</sup>Fe oder <sup>14</sup>C-markiertem Produkt bei säugenden Ratten 10-11 Tage nach dem Werfen feststellen, die höchsten Werte wurden 8 bis 24 Stunden nach der Verabreichung gemessen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyglucose-Sorbitol-Carboxymethylether (PSC)  
Mannitol  
Wasser für Injektionszwecke  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Eine Ausnahme bilden die in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimittel.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate.

Haltbarkeit nach erstem Anbruch und Verdünnung zur Infusion: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 96 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die Dauer von 4 Stunden bei 25 °C sollte nicht überschritten werden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Rienso darf nur mit sterilem Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder steriler Glukose 5 % bis zu einer endgültigen Konzentration von 2 mg–8 mg Eisen pro Milliliter gemischt werden.

Es dürfen keine anderen intravenösen Verdünnungen und therapeutischen Wirkstoffe verwendet werden. Anweisungen zur Verdünnung, siehe Abschnitt 4.2.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nicht einfrieren.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

17 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Chlorobutyl-Gummi) und einer Aluminium-Bördelkappe.

Erhältlich in Packungen mit 1, 2, 6 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

### *Rienso-Verabreichung*

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Durchstechflaschen müssen vor der Verabreichung einer Sichtprüfung unterzogen werden, um sicherzustellen, dass sie keine Partikel enthalten und nicht beschädigt sind.

Rienso sollte als intravenöse Infusion über einen neuen oder vorhandenen venösen Zugang verabreicht werden.

Die Verabreichung sollte wie folgt durchgeführt werden:

### Hämodialysepatienten:

Die Behandlung sollte beginnen, wenn der Blutdruck stabil ist und der Patient mindestens eine Stunde der Hämodialyse abgeschlossen hat.

#### Alle Patienten:

- Verabreichen Sie Rienso als Infusion wie folgt:
  - Verabreichung von 510 mg (eine Durchstechflasche) verdünnt in 50 ml–250 ml sterilem Natriumchlorid 0,9 % oder steriler Glukose 5 % über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten (Konzentration von 2 mg–8 mg Eisen pro Milliliter)
- Patienten müssen sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Hierzu zählt die Überwachung des Blutdrucks und des Pulses während und für mindestens 30 Minuten nach jeder Rienso-Infusion. Darüber hinaus müssen die Patienten während der Infusion und mindestens 30 Minuten danach in eine liegende oder halb liegende Position gebracht werden.
- Verabreichen Sie eine einzige Durchstechflasche als Infusion. Eine zweite Durchstechflasche sollte bei gegebener Indikation zwei bis acht Tage später als Infusion verabreicht werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juni 2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das eingeschränkter ärztlicher Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich vor der Verwendung von Rienso in jedem einzelnen Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde auf den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, verständigen.

Ziel des Schulungsprogramms ist es, auf die Risiken und Gefahren von Überempfindlichkeitsreaktionen und die Notwendigkeit der Überwachung der Patienten während und nach der Verabreichung hinzuweisen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Rienso in Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachkräfte und alle Patienten/Pflegekräfte, die Rienso verwenden könnten, Zugang zu den folgenden Unterlagen haben bzw. die folgenden Unterlagen bereitgestellt bekommen:

- Checkliste für medizinische Fachkräfte
- Patientenaufklärungskarte

Die Checkliste für medizinische Fachkräfte sollte die folgenden Aussagen enthalten:

- Die Checkliste sollte Ankreuzfelder enthalten, mit denen die Prüfung der folgenden Aspekte dokumentiert werden kann:
  - Bestätigung eines geeigneten Umfelds (Notfallausrüstung für Reanimation vorhanden) vor der Verabreichung von Ferumoxylol
  - Eignung des Patienten
  - Gegenanzeigen und Warnhinweise
  - Dauer der Verabreichung
  - Halb liegende Position während der Verabreichung
  - Dauer der Überwachung der Patienten nach der Verabreichung

Die Patientenaufklärungskarte soll die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Informationen zum erhöhten Risiko schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum Tod: Gegenanzeigen, spezielle Patientengruppen (z. B. Schwangere, ältere Patienten), Warnhinweise, Symptome für Überempfindlichkeitsreaktionen, Überwachung durch medizinische Fachkräfte für die Dauer von 30 Minuten nach Verabreichung, Warnung vor verzögert einsetzenden allergischen Reaktionen.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Bedingung</b>	<b>Datum</b>
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss zur weiteren Darstellung der Sicherheitsbedenken bei Überempfindlichkeitsreaktionen eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) durchführen. Die Studie muss auch im einzureichenden aktualisierten RMP berücksichtigt werden. Endgültiger Studienbericht bis:	31. Juli 2016
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt gemäß einem vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Protokoll eine Studie zur Untersuchung des Mechanismus der Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Ferumoxylol durch. Endgültiger Studienbericht bis:	31. Oktober 2016

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **A. ETIKETTIERUNG**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton (Verpackung mit 1, 2, 6 oder 10 Durchstechflaschen)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rienso 30 mg / ml Infusionslösung  
Eisen als Ferumoxytol

### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 30 mg Eisen.  
510 mg Eisen / 17 ml

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:  
Polyglucose-Sorbitol-Carboxymethylether (PSC)  
Mannitol  
Wasser für Injektionszwecke  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung  
1 Durchstechflasche  
2 Durchstechflaschen  
6 Durchstechflaschen  
10 Durchstechflaschen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung  
Packungsbeilage beachten

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

*Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.*

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikett Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Rienso 30 mg / ml Infusion  
Eisen als Ferumoxytol  
Nur zur intravenösen Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

510 mg / 17 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Rienso 30 mg/ml Infusionslösung Eisen als Ferumoxytol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rienso und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rienso beachten?
3. Wie ist Rienso anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rienso aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Rienso und wofür wird es angewendet?

Rienso ist ein Eisen-Präparat mit dem Wirkstoff Ferumoxytol, das durch Infusion in eine Vene verabreicht wird. Es wird bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung verwendet zur Behandlung von Blutarmut (Anämie), die durch einen Mangel an gespeichertem Eisen verursacht wird.

Eisen ist ein wichtiges Spurenelement, das zur Bildung von Hämoglobin benötigt wird. Dies ist ein Bestandteil der roten Blutkörperchen, der Sauerstoff durch den Körper transportiert. Wenn nicht genügend Eisen im Körper ist, kann kein Hämoglobin gebildet werden, und es entsteht Blutarmut (zu niedriger Hämoglobin-Spiegel im Blut).

Das Ziel der Therapie mit Rienso besteht darin, die körpereigenen Eisenspeicher wieder aufzufüllen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rienso beachten?

Bevor Sie Rienso verschrieben bekommen, wird der Arzt einen Bluttest durchführen, um sicherzustellen, dass bei Ihnen eine Blutarmut durch Eisenmangel vorliegt.

#### Rienso darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen das Arzneimittel oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile sind.
- wenn bei Ihnen eine Vorgeschichte einer Arzneimittelallergie besteht oder in der Vergangenheit bereits schwerwiegende allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) gegenüber anderen injizierbaren Eisenpräparaten aufgetreten sind.
- wenn bei Ihnen eine Eisenüberladung (zu viel Eisen im Körper) vorliegt.
- wenn Ihre Blutarmut nicht durch Eisenmangel verursacht wird.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie mit Rienso behandelt werden:

- wenn bei Ihnen Arzneimittelallergien aufgetreten sind.
- wenn Sie unter systemischem Lupus erythematodes (SLE) leiden.
- wenn bei Ihnen eine rheumatoide Arthritis besteht.
- wenn Sie unter schwerem Asthma, Hautausschlag oder anderen Allergien leiden.
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Immunsystem haben.
- wenn Sie irgendeine Infektion haben, auch wenn diese bereits Ihren Blutstrom erreicht hat.
- wenn bei Ihnen eine Magnetresonanztomographie (MRT-Untersuchung) geplant ist, da dieses Arzneimittel den Befund der Untersuchung beeinflussen kann. Aus demselben Grund sollten Sie auch dann mit Ihrem Arzt oder Radiologen sprechen, wenn Ihnen in den letzten 6 Monaten Rienso verabreicht wurde und anschließend eine MRT-Untersuchung angesetzt wurde.

Rienso kann die Beurteilung der Eisen-Blutuntersuchung erschweren.

### **Kinder und Jugendliche**

Rienso sollte Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht verabreicht werden.

### **Anwendung von Rienso zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft**

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ferumoxylol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Rienso sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind, glauben schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung schwanger werden.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel weiter erhalten sollen oder nicht.

### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergehen kann. Wenn Sie stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Ihnen Rienso verabreicht wird.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Manche Menschen können sich nach Verabreichung des Arzneimittels schwindelig, verwirrt oder benommen fühlen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, dürfen Sie keine Fahrzeuge führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Rienso enthält Ethanol und Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 0,3 Vol.-% Alkohol.

Enthält einen geringen Alkoholanteil (weniger als 100 mg pro 17 ml Durchstechflasche).

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 17 ml Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Rienso anzuwenden?**

Ihr Arzt entscheidet, wie viel Rienso Ihnen verabreicht wird; dies ist abhängig von Ihrem Gewicht und Ihren Blutwerten. Die Behandlung kann 1 oder 2 Durchstechflaschen Rienso (je 510 mg) als Infusion umfassen, und jede Dosis wird als Infusion in eine Vene verabreicht. Wenn Sie zwei Durchstechflaschen erhalten, erfolgt die zweite Dosis als Infusion zwei bis acht Tage nach der ersten

Dosis. Ihr Arzt wird entscheiden, ob weitere Dosen Rienso benötigt werden und für wie lange. Er wird auch Ihre Blutwerte überwachen, um eine Eisenüberladung zu vermeiden.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen Rienso als Infusion in eine Vene verabreichen. Sie werden sich hinlegen, und Ihr Blutdruck und Puls werden überwacht. Dies geschieht in einer Einrichtung, in der allergische Zwischenfälle angemessen und schnell behandelt werden können.

Sie werden während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion von Ihrem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal sorgfältig überwacht. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal umgehend, wenn es Ihnen nicht gut geht. Die Infusion wird dann möglicherweise abgebrochen.

Wenn Sie dialysepflichtig sind, können Sie Rienso als Infusion über einen Zeitraum von 15 Minuten auch während einer Dialysebehandlung erhalten.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Rienso erhalten haben, als Sie sollten**

Eine Überdosierung kann zur Anhäufung von Eisen in Ihrem Körper führen. Ihr Arzt wird die Eisenwerte überwachen, um eine Eisenüberladung zu vermeiden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### ***Schwerwiegende Nebenwirkungen***

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie während oder kurz nach der Behandlung eines der folgenden Anzeichen und Symptome, die auf **schwerwiegende Nebenwirkungen** hinweisen, bemerken:

Hautausschlag, Juckreiz, (plötzlicher) Schwindel, Benommenheit, (zunehmende) Schwellung, Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifende Atmung oder andere eventuell bei Ihnen auftretende Beschwerden.

Bei einigen Patienten können diese allergischen Reaktionen einen schweren oder lebensbedrohenden Verlauf nehmen (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion). Diese Reaktionen können zu Herz-Kreislauf Komplikationen, zum Verlust des Bewusstseins und eventuell zum Tod führen. Wenn Sie älter als 65 Jahre sind oder unter einer Grunderkrankung, zum Beispiel einer Leber- oder Herzerkrankung, leiden, kann nach einer schweren allergischen Reaktion ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Folgen bis hin zum Tod bestehen.

Die Ärzte kennen diese möglichen Nebenwirkungen und werden Sie während der Infusion und für mindestens 30 Minuten danach überwachen, und bei Bedarf eine fachgerechte Notfallbehandlung einleiten.

***Andere Nebenwirkungen, über die Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal informieren sollten, wenn sie schwerwiegend werden:***

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutung, Schwellung, Bluterguss, Schmerz, Ausschlag, Reizung, oder Wärmegefühl an der Infusions-/Injektionsstelle

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwindel
- Niedriger Blutdruck
- Kraftlosigkeit oder Müdigkeitsgefühl
- Benommenheit oder Schläfrigkeit
- Errötung, Hitzewallungen
- Hitzegefühl, Fieber
- Schweißausbrüche (inklusive nächtliche Schweißausbrüche)
- Schüttelfrost
- Bluthochdruck (plötzlicher Blutdruckanstieg)
- Hautausschlag, Juckreiz, Dunkelfärbung von Haut- oder Nagelbereichen, Blutergüsse, Nesselsucht
- Brennendes Gefühl auf der Haut
- Kurzatmigkeit
- Durchfall
- Verstopfung
- Bauchschmerzen/-beschwerden
- Blähbauch oder Völlegefühl
- Übelkeit, Erbrechen
- verfärbter Stuhl
- Geschmackstörungen
- Erhöhter oder verminderter Appetit
- Muskel-/Gelenkschmerzen, Schwäche oder Steifigkeit, Muskelkrämpfe
- Kopfschmerzen
- Schmerzen in der Brust/Unwohlsein
- Rückenschmerzen
- Veränderungen der Blutwerte (z. B. Eisen-Parameter)
- Allergische Reaktion inklusive schwere allergische Reaktion (siehe Abschnitt "schwerwiegende Nebenwirkungen")

**Seltene Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Kribbeln der Haut
- Austrocknung (Dehydrierung)
- Magenverstimmung/Verdauungsstörungen
- Nasenbluten
- Mundtrockenheit
- Brennen oder Kribbeln der Zunge/im Mund
- verstärktes Tränen der Augen
- Verschwommenes Sehen
- Gicht
- anormale Bluttests (verminderte Glukose-, erhöhte Kaliumwerte, Leberfunktionsstörungen, erhöhte Anzahl eines bestimmten Typs von weißen Blutkörperchen, d. h. Eosinophilie)

**Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Kurz nach der Verabreichung von Rienso wurden folgende schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet:

- lebensbedrohliche und tödliche allergische Reaktionen (anaphylaktische/anaphylaktoide Überempfindlichkeit)
- Herz-Kreislauf-Komplikationen (das Herz und die Gefäße betreffend), wie Herzinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz, Herzklopfen, Erweiterung der Blutgefäße, Veränderungen der Pulsfrequenz einschließlich schwachem/nicht vorhandenem Puls, Herzstillstand, Herz- und Atemstillstand, blaue Verfärbung der Haut und/oder der Schleimhäute aufgrund von Sauerstoffmangel im Blut (Zyanose)
- Ohnmacht/Bewusstlosigkeit/Nichtansprechbarkeit
- plötzliches Anschwellen der Haut oder der Schleimhäute (Angioödem), Hautausschlag

- pfeifende Atmung (Brochospasmus), Husten, Anschwellen der oberen Atemwege, erschwerte Atmung (Änderung der Atemfrequenz), Unfähigkeit zu atmen
- Hustenreiz, Engegefühl im Hals, Anschwellen der Lippen und/oder der Zunge
- Verfärbungen an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle und Verfärbungen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Rienso aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Vor der Verabreichung werden die Durchstechflaschen durch den Anwender auf Anzeichen von Schäden oder Verschleiß untersucht.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Rienso enthält**

- Der Wirkstoff ist Eisen als Ferumoxytol 30 mg/ml.
- 1 ml Infusionslösung enthält 30 mg Eisen als Ferumoxytol.
- 17 ml Infusionslösung enthalten 510 mg Eisen als Ferumoxytol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Polyglucose-Sorbitol-Carboxymethylether, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Rienso aussieht und Inhalt der Packung**

Rienso ist eine schwarze bis rotbraune Infusionslösung.

Rienso wird in Durchstechflaschen mit 17 ml geliefert.

Rienso ist erhältlich in Packungen mit 1, 2, 6 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer:  
Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup

Dänemark  
Tel: +45 4677 1111  
Fax: +45 4675 6640

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

**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

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

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

**Magyarország**  
Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

**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](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

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im:**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt (siehe Abschnitt 3):**

#### *Rienso-Verabreichung*

Rienso darf nur verabreicht werden, wenn Personal bereit steht, das in der Beurteilung und fachgerechten Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen geschult ist.

Rienso sollte als intravenöse Infusion über einen neuen oder vorhandenen venösen Zugang verabreicht werden.

Die Verabreichung sollte wie folgt durchgeführt werden:

#### Hämodialysepatienten:

Die Behandlung sollte beginnen, wenn der Blutdruck stabil ist und der Patient mindestens eine Stunde der Hämodialyse abgeschlossen hat.

#### Alle Patienten:

- Verabreichen Sie Rienso als Infusion wie folgt:
  - Verabreichung von 510 mg (eine Durchstechflasche) verdünnt in 50 ml-250 ml sterilem Natriumchlorid 0,9 % oder steriler Glukose 5 % über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten (Konzentration von 2 mg–8 mg elementarem Eisen pro Milliliter).
- Patienten müssen sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Hierzu zählt die Überwachung des Blutdrucks und des Pulses während und für mindestens 30 Minuten nach jeder Rienso-Infusion. Darüber hinaus müssen die Patienten während der Infusion und mindestens 30 Minuten danach in eine liegende oder halb liegende Position gebracht werden
- Verabreichen Sie eine einzige Durchstechflasche als Infusion. Eine zweite Durchstechflasche mit Arzneimittel kann entsprechend der Fachinformation zwei bis acht Tage später als Infusion verabreicht werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### Inkompatibilitäten

- Rienso darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Eine Ausnahme bilden die nachfolgend aufgeführten Infusionslösungen.
- Rienso darf nur mit sterilem Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder steriler Glukose 5 % bis zu einer endgültigen Konzentration von 2–8 mg Eisen pro Milliliter gemischt werden.
- Es sollten keine anderen intravenösen Verdünnungslösungen oder therapeutischen Wirkstoffe verwendet werden.

#### Überdosierung

- Eine Überdosierung sollte, falls erforderlich, mit Eisen-Chelatbildnern behandelt werden. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation.

#### Stabilität und Aufbewahrung

- Haltbarkeit – 48 Monate
- Haltbarkeit nach erstem Anbruch und Verdünnung zur Infusion: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 96 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.
- Aus mikrobiologischer Sicht, sollte das Produkt sofort nach dem Anbruch oder unverzüglich nach der Verdünnung verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und Bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die Dauer von 4 Stunden bei 25 °C sollte nicht überschritten werden.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

**ANHANG IV**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE  
EMPFEHLUNG DER ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN  
DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der PRAC ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts des PSUR für Rienso zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Während der klinischen Studien wurden kumulativ 21 Fälle von Überempfindlichkeit (8 schwerwiegend, 13 nicht schwerwiegend) gemeldet. Von der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen bis zum Datenstichtag des aktuellen PSUR wurden kumulativ insgesamt 527 Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen nach dem Inverkehrbringen gemeldet, wobei der Anteil der schwerwiegenden Fälle, einschließlich lebensbedrohlicher allergischer Reaktionen, bei über 50 % lag (264 schwerwiegend, 263 nicht schwerwiegend). Insgesamt wurden kumulativ 42 Todesfälle gemeldet. 29 dieser Fälle standen im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen. Unter Berücksichtigung der Einschränkungen, die mit der Berichterstattung nach dem Inverkehrbringen einher gehen, kann die folgende Melderate berechnet werden: Am Stichtag 30. Juni 2014 lag die kumulative Gesamtmelderate von Überempfindlichkeitsreaktionen nach dem Inverkehrbringen, basierend auf 2 g pro Person pro Jahr, bei:  $527/266.914 \times 100 = 0,20 \%$ . Während des Zeitraums dieses PSUR wurden 45 neue Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet: 24 schwerwiegende Fälle, darunter ein Todesfall, die bereits im Rahmen des vorherigen PSUR als neueste Informationen gemeldet wurden, sowie 21 nicht schwerwiegende Fälle.

Nach dem Datenstichtag des aktuellen PSUR wurden 6 weitere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Ferumoxytol mit tödlichem Ausgang gemeldet. Zwei dieser Meldungen wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen als neueste Informationen in diesen PSUR aufgenommen. Die anderen vier Fälle wurden gemeldet, nachdem dieser PSUR zur Bewertung eingereicht wurde. Alle sechs Fälle von Überempfindlichkeit mit tödlichem Ausgang wurden in den USA gemeldet und betrafen ältere Patienten (älter als 65 Jahre) mit Komorbiditäten. Bei einem Patienten war aus der Vorgeschichte eine Arzneimittelallergie bekannt. In 5 dieser 6 Fälle wurde Ferumoxytol als IV-Injektion (schneller oder langsamer IV-Push) verabreicht, beim verbleibenden Fall ist die Verabreichungsmethode unbekannt.

Es sei darauf hingewiesen, dass 28 der 35 Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen mit tödlichem Ausgang bei älteren Patienten (über 65 Jahre alt) aufgetreten sind. Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen als solches bei älteren Patienten erhöht ist, dennoch haben diese Patienten ein höheres Komplikationsrisiko.

In Anbetracht der kumulativen Zahl von gemeldeten Fällen von Überempfindlichkeitsreaktionen (schwerwiegende, nicht schwerwiegende), darunter der 35 Todesfälle, hat der PRAC zusätzlich zu den im Rahmen des vorherigen PSUR implementierten Maßnahmen zur Risikominimierung neue weitere Maßnahmen in Erwägung gezogen und empfohlen, dass in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ein Warnhinweis zur Schwere des Ausgangs von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten über 65 Jahren oder mit Komorbiditäten aufgenommen werden sollte.

### Interferenzen mit Magnetresonanztomographien (MRT)

Bisher sind keine spontanen Meldungen zu MRT-Interferenzen nach dem Inverkehrbringen eingegangen. Im Rahmen dieses PSUR hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine weitere Literaturobwohl bereitgestellt und dabei 9 relevante Publikationen benannt, die sich mit Ferumoxytol und MRT beschäftigen. Es gibt vier veröffentlichte Fallberichte, in denen die supraparamagnetischen Auswirkungen von Ferumoxytol auf die MRT beschrieben und betont wird, wie wichtig es ist, dass den Radiologen bekannt ist, wenn ein Patient kurz zuvor Ferumoxytol erhalten hat. Einer begrenzten Zahl von Fallberichten zufolge ist der Einfluss von Ferumoxytol auf die Interpretation von MRTs aufgrund seiner einzigartigen kristallinen Struktur offenbar primär in den ersten Wochen nach Verabreichung festzustellen. Aus Tierversuchen gewonnenen Daten zufolge ist dieser Effekt innerhalb von 3 Monaten wieder verschwunden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist der Ansicht, dass die aktuelle EU-Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels die aktuelle Literatur exakt widerspiegelt und in der EU praktizierenden Ärzten

angemessene Hilfestellungen bietet. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erkennt jedoch an, dass Rostoker und Cohen zwischen der Verabreichung von Ferumoxytol und einer anschließenden MRT einen Abstand von mindestens 6 Monaten empfehlen. Grundlage für diese Empfehlung ist eine von Storey et al. veröffentlichte Studie mit 6 gesunden Freiwilligen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat daher im Rahmen dieses PSUR vorgeschlagen, die aktuellen Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu ergänzen und darauf hinzuweisen, dass bis zu 6 Monate nach Verabreichung von Ferumoxytol Interferenzen mit MRTs auftreten können. Der PRAC hat diesem Vorschlag zugestimmt.

Angesichts zur Verfügung stehender Daten zu Überempfindlichkeitsreaktionen und Interferenzen mit Magnetresonanztomographien (MRT) ist der PRAC daher der Meinung, dass Änderungen an den Produktinformationen geboten sind.

Der CHMP stimmt mit den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC überein.

### **Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Rienso der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das den Wirkstoff Ferumoxytol enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.