

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rienso 30 mg/ml solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 30 mg de hierro en forma de ferumoxitol.
Cada vial de 17 ml de solución contiene 510 mg de hierro en forma de ferumoxitol

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.
Solución de color entre negro y marrón rojizo.
Osmolalidad: 270 - 330 mosm/kg
pH: 6,5 a 8,0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rienso está indicado para el tratamiento por vía intravenosa de la anemia ferropénica en pacientes adultos con nefropatía crónica (NC).

El diagnóstico de ferropenia debe basarse en pruebas analíticas adecuadas (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente se debe administrar Rienso en presencia de personal capacitado y con disponibilidad inmediata para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación.

Se debe supervisar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluida la monitorización de la presión arterial y del pulso durante y en el transcurso de al menos 30 minutos después de cada perfusión de Rienso. Además, se debe colocar a los pacientes en una posición reclinada o semirreclinada durante la perfusión y durante al menos 30 minutos a partir de entonces (ver sección 4.4).

Posología

Ciclo de tratamiento

La pauta recomendada de Rienso se basa en los valores de hemoglobina y peso del paciente previos al tratamiento recogidos en la tabla 1.

Cada dosis de 510 mg se administra en una perfusión intravenosa durante al menos 15 minutos. En los pacientes que reciban dos dosis, la segunda perfusión de 510 mg se administrará entre 2 y 8 días más tarde según la tabla 1.

Tabla 1: Tabla de dosis recomendadas para la administración de Rienso

Hemoglobina	Cantidad total de Rienso que debe administrarse mg de hierro (número de viales)	
	≤50 kg de peso	>50 kg de peso
>10-12 g/dl	510 mg de hierro (1 vial)	2 × 510 mg de hierro (2 viales)
≤10 g/dl	2 × 510 mg de hierro (2 viales)	2 × 510 mg de hierro (2 viales)

La dosis máxima es de 1.020 mg (2 viales) y las dos dosis de Rienso no deben administrarse al mismo tiempo.

Rienso no debe administrarse al paciente si el valor de hemoglobina es mayor de 12 g/dl, la saturación de la transferrina sérica (IST) es superior al 50 % o la ferritina es mayor de 800 ng/ml (ver sección 4.4).

La evaluación del paciente debe repetirse al menos un mes después de la finalización de un ciclo de Rienso y debe incluir análisis hematológicos y de los parámetros de hierro en sangre.

Terapia de mantenimiento

Para mantener el valor de hemoglobina deseado, puede repetirse el tratamiento con Rienso, una vez que el paciente haya sido evaluado de nuevo y se haya confirmado que tiene deficiencia de hierro. Para la terapia de mantenimiento y monitorización del paciente, deben seguirse las recomendaciones de las guías en vigor (e.j. Directrices Europeas Revisadas de Buenas Prácticas).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rienso en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos, por lo que Rienso no debe ser administrado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales. Pacientes en hemodiálisis

En los pacientes en hemodiálisis, Rienso debe administrarse una vez que la presión arterial se haya estabilizado y cuando el paciente haya completado al menos una hora de hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Rienso no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática; la experiencia clínica se limita a 8 pacientes. En los pacientes con disfunción hepática, el hierro por vía parenteral sólo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación de la relación entre riesgo y beneficio. No se recomienda modificar la dosis de la tabla 1.

Forma de administración

Vía intravenosa por perfusión.

Rienso se debe administrar en forma de perfusión en 50-250 ml de cloruro sódico al 0,9 % estéril o glucosa al 5 % estéril durante al menos 15 minutos (ver secciones 6.3 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

El uso de Rienso está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo, a Rienso o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con cualquier antecedente conocido de alergia a los medicamentos incluida la hipersensibilidad a otros productos parenterales que contengan hierro.
- Evidencia de exceso de hierro.
- Anemia no causada por ferropenia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral.

El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas (ver sección 4.3).

También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).

Únicamente se debe administrar Rienso cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe supervisar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluida la monitorización de la presión arterial y del pulso durante y en el transcurso de al menos 30 minutos después de cada perfusión de Rienso. Además, se debe colocar a los pacientes en una posición reclinada o semirreclinada durante la perfusión y durante al menos 30 minutos a partir de entonces.

Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Se debe disponer de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Se debe administrar tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad mortales y potencialmente mortales con Rienso en el marco de poscomercialización. La presentación clínica ha incluido reacciones de tipo anafiláctico con parada cardíaca/cardiorrespiratoria, hipotensión de importancia clínica, síncope y ausencia de respuesta (ver sección 4.8).

Los pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad) o los pacientes con varias enfermedades concurrentes que sufran una reacción de hipersensibilidad grave podrían presentar unos desenlaces más graves.

Hipotensión

Se han notificado reacciones adversas graves de hipotensión de importancia clínica. La hipotensión puede seguir a la administración de Rienso con o sin signos acompañantes de hipersensibilidad (ver sección 4.8).

Debe monitorizarse al paciente para detectar posibles signos y síntomas de hipotensión después de cada administración de Rienso

Exceso de hierro

Rienso no debe administrarse a pacientes con exceso de hierro. Rienso no debe administrarse al paciente si el valor de hemoglobina es mayor de 12 g/dl, la saturación de la transferrina sérica (IST) es superior al 50 % o la ferritina es mayor de 800 ng/ml (ver sección 4.2)..

Enfermedad inmunológica o infección

El hierro parenteral debe utilizarse con precaución en caso de enfermedad inmunológica o de infección aguda o crónica. No se recomienda administrar Rienso a pacientes con bacteriemia en curso.

Terapia de mantenimiento. Uso a largo plazo

Los datos disponibles de estudios clínicos sobre la terapia de mantenimiento con Rienso son limitados, y no existen datos disponibles de estudios clínicos sobre el uso repetido a largo plazo. Para información sobre la experiencia posterior a la comercialización, ver sección 5.1.

Contenido de etanol y sodio

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por cada vial de 17 ml.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por cada vial de 17 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Estudios de imágenes por Resonancia magnética (RM)

La administración de Rienso puede afectar de forma transitoria a la capacidad diagnóstica de la imagen por RM.

Los estudios previstos de RM deben realizarse antes de la administración de Rienso.

El efecto sobre la imagen de los vasos por RM dura aproximadamente uno o dos días, mientras que las imágenes de diagnóstico de tejidos pueden verse afectadas durante seis meses.

Las imágenes por RM pueden interpretarse antes si los evaluadores conocen la administración reciente de Rienso o mediante secuencias de pulso en T1 o en densidad protónica.

Rienso no interfiere con las exploraciones mediante rayos X, tomografía computarizada (TC), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), ecografía o imágenes de medicina nuclear.

Interferencia con pruebas serológicas

Durante las 24 horas siguientes a la administración de Rienso, los análisis de laboratorio pueden sobrevalorar el hierro sérico y el hierro unido a la transferrina debido a que también miden el hierro contenido en el complejo de Rienso.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica. Como ocurre con todos los preparados de hierro parenteral, la absorción de hierro por vía oral se reduce cuando se administran conjuntamente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y embarazo

No existen ensayos adecuados y bien controlados de Rienso en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio antes de su uso durante el embarazo y Rienso no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (ver sección 4.4).

En caso de producirse una anemia por déficit de hierro durante el primer trimestre de embarazo, a menudo se puede tratar con hierro por vía oral. El tratamiento con Rienso debe limitarse al segundo y

tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto.

No se recomienda el uso de Rienso en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos adecuados.

Lactancia

Se desconoce si Rienso se excreta en la leche humana. Los datos farmacocinéticos obtenidos en animales han mostrado la excreción de Rienso en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/niños que reciben lactancia materna.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con Rienso tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han notificado efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la capacidad reproductora general en ratas adultas (ver sección 5.3). En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas se notificaron efectos adversos sobre la maduración sexual y sobre la capacidad para producir una camada en la generación F1 (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rienso sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En caso de síntomas de mareo, confusión o inestabilidad ligera tras la administración de Rienso, el paciente no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan desaparecido.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos en los que participaron 1.562 sujetos con NC, se observaron reacciones adversas en el 7,9 % de los pacientes que recibieron Rienso, de las cuales el 0,2 % fueron consideradas graves.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron síntomas gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos), cefalea, mareo e hipotensión, y todas ocurrieron en menos del 2,5 % de los pacientes. Las reacciones graves de hipersensibilidad o de hipotensión son poco frecuentes (menos de 1 caso por cada 100 pacientes) y se notificaron en el 0,2 % (3/1.562) de los sujetos con NC tratados con Rienso durante los estudios clínicos. Uno de estos tres casos también se caracterizó como reacción anafilactoide.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las acontecimientos adversos observadas en los estudios clínicos en los que 1.562 sujetos con NC recibieron dos inyecciones de 510 mg de Rienso separadas por un intervalo de 2 a 8 días, y en la experiencia posterior a la comercialización.

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en estudios clínicos y experiencia posterior a la comercialización

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENTES (≥1/100 a <1/10)	POCO FRECUENTES (≥1/1.000 a <1/100)	RARAS (≥1/10.000 a <1/1.000)	FRECUENCIA NO CONOCIDA (NO PUEDE ESTIMARSE A PARTIR DE LOS DATOS DISPONIBLES)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Eosinofilia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis*		Reacciones anafilácticas/anafilactoides potencialmente mortales*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Aumento del apetito	Deshidratación Gota Hiperpotasemia	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Disgeusia Cefalea Somnolencia Sensación de escozor	Parestesias	Síncope Falta de respuesta Pérdida del conocimiento
Trastornos oculares			Aumento del lagrimeo Visión borrosa	
Trastornos cardíacos				Taquicardia/Arritmia, Parada cardíaca Parada cardiorrespiratoria Infarto de miocardio Cianosis Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares		Hipotensión (hipotensión, disminución de la presión arterial) Rubefacción (rubefacción, sofocos) Hipertensión (hipertensión, hipertensión acelerada)		Vasodilatación

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENTES (≥1/100 a <1/10)	POCO FRECUENTE S (≥1/1.000 a <1/100)	RARAS (≥1/10.000 a <1/1.000)	FRECUENCIA NO CONOCIDA (NO PUEDE ESTIMARSE A PARTIR DE LOS DATOS DISPONIBLES)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Epistaxis	Broncoespasmo Tos Hiperventilación Hipoxia Edema laríngeo Edema faríngeo Parada respiratoria Insuficiencia respiratoria Irritación de la garganta Opresión en la garganta Sibilancias
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal (distensión abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal) Vómitos Cambio del color de las heces	Sequedad de boca Dispepsia Glosodinia	Hinchazón de los labios Hinchazón de la lengua
Trastornos hepatobiliares			Anomalías de la función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema (exantema, exantema generalizado, erupción pruriginosa, urticaria) Prurito (prurito generalizado) Equimosis Sudoración (hiperhidrosis, sudores nocturnos) Hiperpigmentación cutánea Reacción cutánea		Angioedema

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENTES (≥1/100 a <1/10)	POCO FRECUENTES (≥1/1.000 a <1/100)	RARAS (≥1/10.000 a <1/1.000)	FRECUENCIA NO CONOCIDA (NO PUEDE ESTIMARSE A PARTIR DE LOS DATOS DISPONIBLES)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor muscular/articular o rigidez (artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez osteomuscular Dolor de espalda Espasmos musculares		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección (hematoma en el lugar de la inyección/perfusión, dolor, reacción, hinchazón, calor, hemorragia, irritación, erupción)	Fatiga (astenia, fatiga) Dolor torácico (malestar torácico, dolor torácico) Escalofríos Fiebre (sensación de calor, pirexia)		Cambio de color del lugar de inyección Picor en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias		Ferritina sérica elevada	Disminución de la glucemia	Pulso indetectable Disminución de la saturación de oxígeno
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas que obligaron a suspender el tratamiento en dos o más pacientes tratados con Rienso, y que consistieron en hipotensión, hinchazón en el lugar de perfusión, aumento de los niveles de ferritina sérica, dolor torácico, diarrea, mareo, equimosis, prurito, insuficiencia renal crónica y urticaria.

*Se han observado reacciones de hipersensibilidad mortales y potencialmente mortales con Rienso en el marco de poscomercialización (ver secciones 4.3 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación**, incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre la sobredosis de Rienso en seres humanos. Durante la fase de poscomercialización, varios pacientes recibieron una sobredosis de Rienso que varió entre 1 g en un día y 2,5 g durante 21 días. Solo se observó un caso de exantema leve. Dosis excesivas de Rienso pueden producir acumulación de hierro en los depósitos, con posible aparición de hemosiderosis.

La monitorización periódica de los parámetros analíticos de almacenamiento del hierro, como la ferritina sérica y la saturación de transferrina, permite detectar la acumulación de hierro. No obstante, hay que ser prudente al interpretar los niveles de hierro en las 24 horas siguientes a la administración de Rienso, ya que los análisis pueden sobreestimar la presencia de hierro en suero y de hierro unido a la transferrina, dado que miden también el hierro de Rienso. Consulte el exceso de hierro en la sección 4.4 y las recomendaciones de administración en la 4.2.

La sobredosis debe tratarse, en caso necesario, con un quelante del hierro.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: aún no asignado, código ATC: aún no asignado.

Mecanismo de acción

Rienso es un complejo coloidal de hierro-carbohidrato. Incluye partículas de óxido de hierro con un núcleo de óxido de hierro rodeado de una envoltura de éter carboximetílico de poliglucosa de sorbitol. La envoltura aísla el hierro bioactivo de los componentes del plasma hasta que el complejo de hierro-carbohidrato entra en los macrófagos del sistema reticuloendotelial del hígado, el bazo y la médula ósea. En ese momento el hierro se libera intracelularmente del complejo de hierro-carbohidrato en el interior de las vesículas de los macrófagos. A continuación, el hierro entra en la reserva intracelular de hierro (por ejemplo, ferritina) o se transfiere a la transferrina plasmática para su transporte a las células progenitoras eritroides para su incorporación a la hemoglobina.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de Rienso (dosis acumulada de 1,02 g) para el tratamiento de la ferropenia en pacientes con NC y AF se evaluaron en tres estudios clínicos aleatorizados, abiertos y controlados (estudios 1, 2 y 3). Los principales resultados de eficacia el día 35 de la fase controlada de cada estudio se muestran en la Tabla 3. En ella se incluyen el valor basal y la variación media el día 35 de hemoglobina (Hb, g/dl), saturación de transferrina (IST, %) y ferritina (ng/ml) y la proporción de sujetos con respuesta de Hb el día 35 (definida como la proporción de sujetos con un aumento de la Hb de al menos 1,0 g/dl) en cada grupo de tratamiento en los estudios 1, 2, y 3.

Tabla 3: Resumen de los criterios de valoración de la eficacia el día 35 (población con intención de tratar)

Criterio de valoración	Estudio 1 NC sin diálisis		Estudio 2 NC sin diálisis		Estudio 3 NC con hemodiálisis	
	Rienso n = 226	Hierro oral n = 77	Rienso n = 228	Hierro oral n = 76	Rienso n = 114	Hierro oral n = 116
Hb basal (media ± DE, g/dl)	9,9 ± 0,8	9,9 ± 0,7	10,0 ± 0,7	10,0 ± 0,8	10,6 ± 0,7	10,7 ± 0,6
Variación de la HbB desde el momento basal hasta el día 35 (media ± DE, g/dl)	1,2* ± 1,3	0,5 ± 1,0	0,8* ± 1,2	0,2 ± 1,0	1,0* ± 1,1	0,5 ± 1,1
Proporción con respuesta de Hb (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
IST basal (media ± DE, %)	9,8 ± 5,4	10,4 ± 5,2	11,3 ± 6,1	10,1 ± 5,5	15,7 ± 7,2	15,9 ± 6,3
Variación de la IST desde el momento basal hasta el día 35 (media ± DE, %)	9,2 ± 9,4	0,3 ± 4,7	9,8 ± 9,2	1,3 ± 6,4	6,4 ± 12,6	0,6 ± 8,3
Ferritina basal (media ± DE, ng/ml)	123,7 ± 125,4	146,2 ± 136,3	146,1 ± 173,6	143,5 ± 144,9	340,5 ± 159,1	357,6 ± 171,7
Variación de la ferritina desde el momento basal hasta el día 35 (media ± DE, ng/ml)	300,7 ± 214,9	0,3 ± 82,0	381,7 ± 278,6	6,9 ± 60,1	233,9 ± 207,0	-59,2 ± 106,2

*p ≤ 0,001 para el criterio de valoración principal de la eficacia

Hb = hemoglobina; IST = saturación de transferrina; DE = desviación estándar

En los tres estudios, los pacientes con NC y anemia ferropénica fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con Rienso o con hierro por vía oral. Rienso se administró en dos inyecciones intravenosas de 510 mg (con un intervalo de 2 a 8 días entre ambas) y el hierro oral (fumarato ferroso) se administró en una dosis diaria total de 200 mg de hierro elemental durante 21 días. El principal resultado del estudio fue la determinación de la variación de la hemoglobina con respecto al valor basal en el día 35. En los estudios 1 y 2 participaron pacientes con NC que no dependían de la diálisis, y en el estudio 3 se reclutaron pacientes sometidos a hemodiálisis.

En el estudio 1, la media de edad de los pacientes fue de 66 años (intervalo de 23 a 95); el 60 % eran mujeres; el 65 % eran de raza blanca, el 32 % eran de raza negra y el 2 % de otras razas. En los grupos tratados con Rienso y con hierro por vía oral, el 42 % y el 44 % de los pacientes, respectivamente, estaban recibiendo agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE en el momento basal).

En el estudio 2, la media de edad de los pacientes fue de 65 años (intervalo de 31 a 96); el 61 % eran mujeres; el 58 % eran de raza blanca, el 35 % eran de raza negra y el 7 % de otras razas. En los grupos tratados con Rienso y con hierro por vía oral, el 36 % y el 43 % de los pacientes, respectivamente, estaban recibiendo AEE en el momento basal.

En el estudio 3, la media de edad de los pacientes fue de 60 años (intervalo de 24 a 87); el 43 % eran mujeres; el 34 % eran de raza blanca, el 59 % eran de raza negra y el 7 % de otras razas. Todos los pacientes estaban recibiendo AEE en el momento basal.

Después de completar la fase controlada de cada uno de los ensayos de fase III, los pacientes con ferropenia y anemia tenían la opción de repetir el tratamiento y recibir dos dosis adicionales de 510 mg de Rienso para alcanzar una dosis acumulada total de 2,04 g. En conjunto, 69 pacientes

recibieron una dosis acumulada total de 2,04 g. Las reacciones adversas después de esta administración repetida de Rienso fueron similares en naturaleza y frecuencia a las observadas después de las dos primeras inyecciones intravenosas.

En un ensayo controlado con placebo y con grupos cruzados, 713 pacientes con NC recibieron una sola dosis de 510 mg de Rienso y placebo. Las reacciones adversas notificadas en estos pacientes fueron similares en naturaleza y frecuencia a las observadas en otros ensayos clínicos.

Datos después de la comercialización procedentes de centros de diálisis de Estados Unidos

Se dispone de datos observacionales retrospectivos de tres grandes centros de hemodiálisis de Estados Unidos correspondientes a un periodo de un año que incluyen el tratamiento de más de 8.600 pacientes con más de 33.300 dosis de Rienso administradas; cerca del 50 % de los pacientes recibieron administraciones repetidas de 4 o más dosis. La hemoglobina media aumentó (0,5-0,9 g/dl) después del tratamiento y se estabilizó en el intervalo de 11 a 11,7 g/dl durante un periodo de 10 meses posterior a la administración; no se identificaron nuevas señales de seguridad después de la administración repetida.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rienso en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la anemia ferropénica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado el comportamiento farmacocinético (FC) de Rienso en sujetos sanos y en pacientes con NC en estadio 5D sometidos a hemodiálisis. Rienso mostró en seres humanos una eliminación del plasma dependiente de la dosis y limitada por la capacidad, con una semivida de aproximadamente 16 horas. El aclaramiento (CL) disminuyó al aumentar la dosis de Rienso. El volumen de distribución (Vd) respondió al volumen plasmático, y la media de la concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) y la semivida terminal ($t_{1/2}$) aumentaron con la dosis. Los valores de CL y Vd, calculados después de dos dosis de 510 mg de Rienso administradas por vía intravenosa en un plazo de 24 horas fueron de 69,1 ml/h y 3,3 l, respectivamente. Los valores de $C_{\text{máx}}$ y tiempo hasta la concentración máxima ($t_{\text{máx}}$) fueron de 206 $\mu\text{g/ml}$ y 0,32 h, respectivamente. La velocidad de perfusión no influyó en los parámetros FC de Rienso. No se observaron diferencias en estos parámetros en función del sexo. Rienso no se elimina con hemodiálisis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, tolerancia local e inmunotoxicidad. En un estudio de toxicidad en ratas a dosis repetidas durante 4 semanas, se observaron cambios hepáticos en ratas hembras (hemorragia focal o multifocal, necrosis hemorrágica, inflamación crónica y/o hiperplasia del conducto biliar) a las 26 semanas de recuperación (la DEH acumulada en los grupos de tratamiento, se compara en cuanto a seguridad con múltiplos de 5.1 y 10.1 veces la dosis terapéutica acumulada en humanos (2 x 510 mg Fe) considerando una persona de 60 kg). Estos efectos no se observaron en ratas machos en el mismo estudio, ni en el estudio de toxicidad en ratas a dosis repetidas durante 13 semanas (sin periodo de recuperación). Según lo visto en los datos clínicos, no hay evidencias de que estos efectos detectados en ratas hembras sean relevantes en humanos.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con Rienso.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la capacidad reproductora general en ratas que recibieron Rienso por vía i.v. en dosis de hasta 18 mg de Fe/kg/día (Dosis Equivalente Humana de 2,9 mg Fe/kg/día). La administración de Rienso durante la organogénesis en ratas con dosis tóxicas para la madre de 100 mg Fe/kg/día produjo una disminución del peso fetal.

En conejos, la administración de Rienso durante la organogénesis indujo una disminución del peso fetal y malformaciones de los tejidos externos y/o blandos (rotación anómala o flexión hacia adelante de las extremidades traseras, hidrocefalia interna, ausencia de cerebro, paladar hendido y microglosia) a una dosis elevada de 45,3 mg de Fe/kg/día durante 14 días (DEH de 14,6 mg Fe/kg/día), una dosis que indujo sólo una toxicidad mínima para la madre.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se observó retraso de la maduración sexual en crías macho con dosis elevadas de 60 mg de Fe/kg/día (DEH de 9,7 mg de Fe/kg/día). En las crías hembra de los grupos de dosis medias y altas de 30 mg Fe/kg/día y 60 mg Fe/kg/día, respectivamente (DEH de 4,8 mg Fe/kg/día y 9,7 mg Fe/kg/día, respectivamente) la maduración sexual se retrasó y se observó una interrupción del ciclo menstrual en algunas hembras. La capacidad para producir una camada (competencia reproductora) se redujo en los machos tratados con dosis altas y en las hembras tratadas con dosis medias y altas, con independencia de que los machos F1 se apareasen con hembras F1 o con hembras no expuestas, y viceversa.

En un estudio de lactancia en ratas, se observó una excreción mínima de Rienso o de radiactividad derivada de Rienso en la leche después de una sola administración intravenosa de aproximadamente 100 mg de Fe/kg (DEH de 16,1 mg Fe/kg, unas dos veces la dosis recomendada en seres humanos de 510 mg calculada en mg/m²) de producto no marcado o marcado con ⁵⁹Fe o ¹⁴C a ratas lactantes 10-11 días después del parto, que alcanzó el valor máximo entre 8 y 24 horas después de la administración.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Éter carboximetílico de poliglucosa de sorbitol
Manitol
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH).

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

48 meses.

Período de validez tras la primera apertura y después de dilución para perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 96 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previos al uso son responsabilidad del usuario y no serían más de 4 horas a 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Rienso se debe mezclar solamente con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) estéril o glucosa al 5 % estéril hasta una concentración final de 2-8 mg de hierro por ml.

No se debe usar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

17 ml de solución en un vial (vidrio de tipo I) con un cierre (goma de clorobutilo) y un precinto de aluminio retractilado.

Tamaños de envase disponibles de 1, 2, 6 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Administración de Rienso

Los viales son para un solo uso.

Los viales deben inspeccionarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas y daños antes de la administración.

Rienso debe administrarse mediante perfusión intravenosa en un punto de acceso venoso nuevo o ya creado.

La administración debe realizarse según se indica a continuación:

Pacientes en hemodiálisis:

La administración se debe iniciar cuando la presión arterial sea estable y el paciente haya completado al menos una hora de hemodiálisis

Para todos los pacientes:

- Administrar Rienso en forma de perfusión como se indica a continuación:
 - 510 mg (un vial) diluidos en 50-250 ml de cloruro sódico al 0,9 % estéril o glucosa al 5 % estéril se administran durante al menos 15 minutos (concentración de 2-8 mg de hierro por ml).
- Se debe supervisar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluida la monitorización de la presión arterial y del pulso durante y en el transcurso de al menos 30 minutos después de cada perfusión de Rienso. Además, se debe colocar a los pacientes en una posición reclinada o semirreclinada durante la perfusión y durante al menos 30 minutos a partir de entonces.
- Administrar solo un vial en forma de perfusión. Si se indica, se debe administrar un segundo vial del medicamento entre dos y ocho días después.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/774/0001
EU/1/12/774/0002
EU/1/12/774/0003
EU/1/12/774/0004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes de utilizar Rienso en cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con las autoridades nacionales competentes.

El programa educativo está destinado a señalar los riesgos y las advertencias sobre las reacciones de hipersensibilidad y la monitorización de los pacientes durante y tras la administración.

El TAC deberá asegurarse de que, en cada uno de los Estados miembros en los que se comercialice Rienso, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se prevé que utilicen Rienso tengan acceso o reciban el siguiente material educativo:

- Lista de comprobación para profesionales sanitarios
- Tarjeta de alerta para los pacientes

La lista de comprobación para profesionales sanitarios contendrá los mensajes siguientes:

- La lista de comprobación deberá incluir casillas para verificar y documentar:
 - La confirmación de la adecuación del entorno (disposición de un equipo de reanimación de urgencia) antes de administrar ferumoxitol
 - La idoneidad del paciente
 - Las contraindicaciones y advertencias
 - La duración de la administración
 - La posición semisentada durante la administración
 - La duración de la monitorización de los pacientes tras la administración.

La tarjeta de alerta para pacientes contendrá los siguientes mensajes clave:

- Información acerca del aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves e incluso mortales: contraindicaciones, poblaciones de pacientes especiales (p. ej., embarazadas, pacientes de edad avanzada), advertencias, síntomas de reacciones de hipersensibilidad, monitorización por parte de profesionales sanitarios durante 30 minutos tras una administración, advertencia sobre la aparición tardía de reacciones alérgicas.
- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Condición	Fecha
El TAC deberá realizar un PASS a fin de caracterizar más a fondo las cuestiones relativas a la seguridad para las reacciones de hipersensibilidad. El estudio deberá quedar también reflejado en la presentación del PGR actualizado. Informe final del estudio antes del:	31 de julio de 2016
El TAC deberá realizar un estudio para investigar el mecanismo de hipersensibilidad asociado a la exposición al ferumoxitol, conforme a un protocolo acordado con el CHMP. Informe final del estudio antes del:	31 de octubre de 2016

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta de la caja (envase de 1, 2, 6 o 10 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rienso 30 mg/ml solución para perfusión
Hierro en forma de ferumoxitol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 30 mg de hierro
510 mg de hierro/ 17 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Éter carboximetílico de poliglucosa y sorbitol
Manitol
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido sódico (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
1 vial
2 viales
6 viales
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sólo por vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/774/0001
EU/1/12/774/0002
EU/1/12/774/0003
EU/1/12/774/0004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Rienso 30 mg/ml perfusión
Hierro en forma de ferumoxitol
Sólo por vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

510 mg/ 17 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Rienso 30 mg/ml solución para perfusión

Hierro en forma de ferumoxitol

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rienso y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rienso
3. Cómo usar Rienso
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rienso
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rienso y para qué se utiliza

Rienso es un preparado de hierro que contiene el principio activo ferumoxitol, que se administra mediante perfusión en una vena. Se utiliza para tratar la anemia por deficiencia de hierro derivada de un escaso almacenamiento de hierro en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El hierro es un elemento esencial necesario para fabricar la hemoglobina, una molécula de los glóbulos rojos de la sangre que transporta oxígeno a todo el organismo. Cuando el hierro del organismo es insuficiente, hemoglobina no puede formarse y se produce una anemia (niveles bajos de hemoglobina).

El objetivo del tratamiento con Rienso es reponer las reservas de hierro del organismo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rienso

Antes de prescribir Rienso, su médico le habrá hecho un análisis de sangre para asegurarse de que tiene anemia por deficiencia de hierro.

No debe recibir Rienso:

- si es alérgico (hipersensible) al producto o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene antecedentes de alergia a los medicamentos o ha experimentado reacciones alérgicas (hipersensibilidad) graves a otros preparados de hierro inyectables.
- si tiene exceso de hierro (demasiado hierro en el organismo).
- si su anemia no está causada por carencia de hierro.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Rienso:

- si tiene antecedentes de alergias a medicamentos.
- si padece lupus eritematoso sistémico.
- si padece artritis reumatoide.
- si padece asma grave, eczema u otras alergias.
- si tiene algún trastorno del hígado.
- si tiene problemas con su sistema inmunitario
- si tiene cualquier infección, incluidas infecciones que se han extendido a la sangre.
- si tiene prevista una resonancia magnética (RM), ya que este medicamento puede afectar a la interpretación de la prueba. Por este mismo motivo, hable también con su médico o su radiólogo si le han administrado Rienso en los seis meses anteriores y se le ha concertado una RM posteriormente.

Rienso puede afectar la interpretación de los resultados de los análisis de hierro en la sangre.

Niños y adolescentes

Rienso no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Rienso con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo

Rienso no se ha evaluado en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No debe usar Rienso si está embarazada.

Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si está en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento, debe pedir consejo a su médico; de este modo, el médico podrá decidir si se le debe administrar el medicamento o no.

Lactancia

Se desconoce si el principio activo de este medicamento puede pasar a la leche materna. Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de que le administren Rienso.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sentir mareos, confusión o aturdimiento después del tratamiento. Si le sucede esto, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Rienso contiene etanol y sodio

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por cada vial de 17 ml.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por cada vial de 17 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Rienso

Su médico decidirá la cantidad de Rienso que debe administrarse en función de su peso y de los resultados de los análisis de sangre. El tratamiento que recibirá puede ser de 1 o 2 viales de Rienso (510 mg cada uno) por perfusión y cada dosis se le perfundirá directamente en una vena. En los pacientes que reciban dos viales, el segundo vial se le perfundirá entre dos y ocho días después de la primera perfusión. Su médico decidirá si necesita más dosis de Rienso y durante cuánto tiempo. También vigilará los resultados de sus análisis de sangre para evitar la acumulación de hierro.

Su médico o enfermera le administrará Rienso por perfusión en una vena. Estará acostado y se le vigilará la presión arterial y el pulso. Rienso será administrado en un ambiente en el que cualquier acontecimiento alérgico pueda recibir un tratamiento adecuado y rápido.

Durante la perfusión y durante al menos 30 minutos después de cada perfusión, permanecerá en atenta observación bajo la supervisión del médico o enfermero. Si comenzara a no sentirse bien, informe al médico o enfermero inmediatamente. Es posible que decidan interrumpir la perfusión.

Si está recibiendo hemodiálisis, se le podrá administrar Rienso por perfusión en el transcurso de 15 minutos durante una sesión de diálisis.

Si usa más Rienso del que debe

Una sobredosis puede causar acumulación de hierro en su organismo. Su médico vigilará los niveles de hierro para evitar su acumulación.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Rienso puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves:

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes signos y síntomas indicativos de **efectos adversos graves**, durante o poco después del tratamiento: erupción, picor, mareo o mareo ligero (repentino), hinchazón (que va en aumento), dificultad para respirar, ruidos en el pecho o cualquier otro problema que pudiera tener.

En algunos pacientes, estas reacciones alérgicas pueden ser graves o potencialmente mortales (conocidas como reacciones anafilácticas). Estas reacciones pueden asociarse a complicaciones cardíacas y de la circulación o a pérdida del conocimiento, y pueden causar la muerte. Si tiene más de 65 años o padece alguna afección subyacente, como pueden ser una hepatopatía o una cardiopatía, el riesgo de sufrir consecuencias graves, incluida la muerte, puede ser mayor tras una reacción alérgica grave.

El médico conoce estos posibles efectos adversos y le vigilará durante la perfusión y durante al menos 30 minutos después de la perfusión, y también dispone de medios de tratamiento de urgencia en caso necesario.

Otros efectos adversos que debe comunicar a su médico, farmacéutico o enfermero si se convierten en graves:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- sangrado, hinchazón, hematomas, dolor, erupción, irritación o calor en el lugar de la perfusión.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- mareo
- tensión baja
- sensación de cansancio o debilidad
- sensación de somnolencia
- enrojecimiento de la piel, sofoco
- sensación de calor, fiebre

- sudoración (incluyendo sudores nocturnos)
- escalofríos
- tensión alta (aumento repentino de la presión arterial)
- exantema, picor, oscurecimiento de una parte de la piel o de las uñas, hematoma, urticaria
- sensación de quemazón en la piel
- dificultad respiratoria
- diarrea
- estreñimiento
- dolor o molestias de estómago
- distensión del estómago o flatulencia
- náuseas, vómitos
- cambio de color de las heces
- cambios en el sentido del gusto
- aumento o disminución del apetito
- dolor o rigidez muscular o articular, debilidad, espasmos musculares
- dolor de cabeza
- dolor o molestias en el pecho
- cambios en los resultados de los análisis de sangre (por ejemplo, parámetros del hierro)
- reacciones alérgicas, incluyendo reacción alérgica grave (ver párrafo “efectos adversos graves”)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- ardor, picor, entumecimiento o sensación de hormigueo en la piel
- deshidratación
- molestias de estómago o indigestión
- hemorragia nasal
- sequedad de boca
- sensación de quemazón u hormigueo de la lengua o la boca
- aumento del lagrimeo
- visión borrosa
- gota
- alteraciones de los análisis de sangre (glucosa reducida, potasio elevado, anomalías de las pruebas de la función hepática, aumento de los glóbulos blancos de la sangre [eosinofilia])

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se han comunicado los siguientes efectos adversos graves poco después de la administración de Rienso:

- reacciones alérgicas potencialmente mortales y mortales (hipersensibilidad anafiláctica/anafilactoide)
- complicaciones cardiovasculares (afectan al corazón y a los vasos sanguíneos) como infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, dilatación de los vasos sanguíneos, alteraciones de la frecuencia del pulso como pulso débil o ausente, interrupción de los latidos del corazón, interrupción de los latidos del corazón y de la respiración, pigmentación azul de la piel y/o de las mucosas debida a la falta de oxígeno en la sangre (cianosis)
- desmayo, pérdida del conocimiento o ausencia de respuesta
- hinchazón repentina de la piel o las membranas mucosas (angioedema), erupción cutánea
- sibilancias (broncoespasmo), tos, hinchazón de las vías respiratorias altas, dificultad para respirar (cambio de la velocidad de la respiración), incapacidad para respirar
- irritación de garganta, opresión en la garganta, hinchazón de los labios, hinchazón de la lengua
- coloración en el lugar de inyección, picor y coloración en el lugar de inyección

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rienso

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No congelar.

Antes de la administración, los viales serán inspeccionados por la persona que administre el medicamento para determinar si presentan signos de daño o deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rienso

- El principio activo es hierro (30 mg/ml en forma de ferumoxitol).
- 1 ml de solución para perfusión contiene 30 mg de hierro en forma de ferumoxitol.
- 17 ml de solución para perfusión contienen 510 mg de hierro en forma de ferumoxitol.
- Los demás componentes son manitol, éter carboximetílico de poliglucosa y sorbitol (ECPS), hidróxido de sodio (para ajustar el pH), ácido clorhídrico (para ajustar el pH) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Rienso es una solución para perfusión de color entre negro y marrón rojizo.

Rienso se presenta en viales de vidrio que contienen 17 ml.

Rienso está disponible en tamaños de envase de 1, 2, 6 o de 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dinamarca

Tel.: +45 4677 1111

Fax: +45 4675 6640

Fabricante:

Takeda Italia S.p.A.

Vía Crosa, 86

28065 Cerano (NO)

Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél./Tel: +32 2 464 06 11

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**Eesti**

Takeda Pharma AS

Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε

Τηλ: +30 210 6729570

gr.info@takeda.com**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.

Tel: +34 917 14 99 00

spain@takeda.com**France**

Takeda France S.A.S

Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited

Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

vistor@vistor.is**Lietuva**

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

lt-info@takeda.com**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium

Tél./Tel: +32 2 464 06 11

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**Norge**

Takeda Nycomed AS

Tlf: + 47 6676 3030

infonorge@takeda.com**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel: +351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija

Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 (2) 20 602 600

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

Esta información está destinada únicamente a profesionales de la salud (ver sección 3):

Administración de Rienso

Rienso sólo debe administrarse cuando el personal formado para evaluar y manejar reacciones anafilácticas esté disponible de forma inmediata. Rienso debe administrarse mediante perfusión intravenosa en un punto de acceso venoso nuevo o ya creado.

La administración debe realizarse según se indica a continuación:

Pacientes en hemodiálisis:

La administración se debe iniciar cuando la presión arterial sea estable y el paciente haya completado al menos una hora de hemodiálisis

Para todos los pacientes:

- Administrar Rienso en forma de perfusión como se indica a continuación:
 - 510 mg (un vial) diluidos en 50-250 ml de cloruro sódico al 0,9 % estéril o glucosa al 5 % estéril se administran durante al menos 15 minutos (concentración de 2-8 mg de hierro por ml).
- Se debe supervisar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluida la monitorización de la presión arterial y del pulso durante y en el transcurso de al menos 30 minutos después de cada perfusión de Rienso. Además, se debe colocar a los pacientes en una posición reclinada o semirreclinada durante la perfusión y durante al menos 30 minutos a partir de entonces.
- Administrar solo un vial en forma de perfusión. Un segundo vial del medicamento se debe administrar de la misma manera entre dos y ocho días después, y si está indicado de acuerdo a la ficha técnica.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Incompatibilidades

- Rienso no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto los fluidos para perfusión que se mencionan a continuación.
- Rienso se debe mezclar solamente con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) estéril o glucosa al 5 % estéril hasta una concentración final de 2-8 mg de hierro por ml.
- No se debe usar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos.

Sobredosis

- Se debe tratar la sobredosis, si es necesario con un agente quelante de hierro. Para más información, consultar la sección 4.9 de la ficha técnica del medicamento.

Estabilidad y conservación

- Período de validez: 48 meses
- Período de validez tras la primera apertura y después de dilución para perfusión:
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 96 horas a 25 °C.
- Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente tras la primera apertura o inmediatamente después de la dilución. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previos al uso son responsabilidad del usuario y no serían más de 4 horas a 25 °C.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe periódico de seguridad (IPS) para Rienso, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los ensayos clínicos se han comunicado 21 casos de hipersensibilidad (8 graves, 8 sin gravedad) de forma acumulativa. Asimismo, de forma acumulativa, desde que se otorgó la autorización de comercialización hasta el punto de cierre de datos (PCD) del IPS vigente, se han notificado 527 casos de reacciones de hipersensibilidad después de la comercialización, de los que más del 50% fueron graves, lo cual incluye reacciones alérgicas que podían haber sido mortales (264 graves, 263 sin gravedad). En total, también de forma acumulativa, se han comunicado 42 casos de fallecimientos. 29 de ellos estuvieron asociados a reacciones de hipersensibilidad. Dentro de las limitaciones inherentes a la comunicación después de la comercialización, se puede calcular el siguiente índice de comunicación: a 30 de junio de 2014, el índice de comunicación global acumulado después de la comercialización, basado en una dosis de 2 g por persona, es: $527/266.914 \times 100 = 0,20\%$. Durante el periodo de cobertura del IPS vigente, se han comunicado 45 casos nuevos de reacciones de hipersensibilidad: 24 graves, incluido un caso mortal ya comunicado en el IPS anterior como información de última hora, y 21 casos sin gravedad.

Después del PCD del IPS vigente, se han comunicado otros 6 casos mortales de reacciones de hipersensibilidad con ferumoxitol. El TAC incluyó dos de estos casos como información de última hora en este IPS. Los otros cuatro casos se comunicaron después de que se hubiera presentado el IPS para su evaluación. Los seis casos de hipersensibilidad mortal se comunicaron en los EE. UU. y afectaron a pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad) con enfermedades concurrentes. Un paciente tenía antecedente de alergias a fármacos. En 5 de estos 6 casos, el ferumoxitol se administró por inyección IV (ya fuera con impulso IV rápido o lento), mientras que se desconoce el método de administración del caso restante.

Hay que señalar que 28 de los 35 casos mortales de reacciones de hipersensibilidad se produjeron en pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad). No existen indicios de que el riesgo de reacciones de hipersensibilidad como tal aumente en pacientes de edad avanzada; no obstante, estos pacientes presentan un riesgo de complicaciones mayor.

Habida cuenta del número acumulado de casos comunicados de reacciones de hipersensibilidad (graves y sin gravedad), incluidos los 35 casos mortales, el PRAC se planteó nuevas medidas de minimización de los riesgos además de las ya implantadas en el IPS anterior, y recomendó que se añadiera una advertencia sobre la gravedad del desenlace de las reacciones de hipersensibilidad en pacientes de más de 65 años o con enfermedades concurrentes en la sección 4.4 de la ficha técnica.

Interferencia con las resonancias magnéticas (RM)

Hasta la fecha no se han recibido notificaciones post-comercialización espontáneas de interferencias con las RM. En este IPS, el TAC ha revisado más a fondo la bibliografía y ha encontrado 9 publicaciones relevantes que tratan la relación entre el ferumoxitol y las RM. Se han publicado cuatro estudios de caso que describen los efectos supraparamagnéticos del ferumoxitol en las RM y se ha enfatizado la importancia de que los radiólogos sepan si un paciente ha recibido ferumoxitol en fechas recientes. En base a un número limitado de estudios de caso, la influencia del ferumoxitol en la interpretación de los RM, por su exclusiva estructura cristalina, parece observarse sobre todo en las primeras semanas tras la administración y, a tenor de los datos en animales, parece disiparse en los 3 meses siguientes. El TAC opina que la ficha técnica de la UE en vigor refleja con exactitud la bibliografía actual y ofrece pautas adecuadas para los profesionales de la UE. El TAC reconoce no obstante que Rostoker y Cohen recomiendan que transcurra un mínimo de 6 meses tras la administración del ferumoxitol, recomendación que basan en el estudio con 6 voluntarios sanos que publicaron Storey et al. Por este motivo, el TAC propuso, como parte de este IPS, modificar la advertencia actual de la sección 4.4 de la ficha técnica para que reflejara que la interferencia con las

RM puede darse hasta 6 meses después de la administración de ferumoxitol, con lo que estuvo de acuerdo el PRAC.

Por consiguiente, en vista de los datos disponibles sobre las reacciones de hipersensibilidad y la interferencia con las resonancias magnéticas (RM), el PRAC consideró que estaban justificados los cambios a la información del producto.

El Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para Rienso, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene el principio activo ferumoxitol es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la Autorización de Comercialización.

Medicamento con autorización anulada