

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rienso 30 mg/ml infusioonilahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 30 mg rauda ferumoksütoolina.

Iga viaal 17 ml lahusega sisaldab 510 mg rauda ferumoksütoolina.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Must või punakaspruun lahus

Osmolaarsus: 270–330 mosm/kg

pH: 6,5 kuni 8,0

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rienso on näidustatud rauapuudusaneemia intravenoosseks raviks kroonilise neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel.

Rauapuuduse diagnoos peab põhinema vastavate laborianalüüside tulemustel (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Rienso't võib manustada vaid juhul, kui vajadusel on kohe kättesaadavad elustamisvahendid ja on personal, kes on saanud anafülaktiliste reaktsioonide hindamise ja ravi osas väljaõppe.

Patsiente tuleb jälgida hoolikalt ülitundlikkusreaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas jälgida vererõhku ja pulssi iga Rienso infusiooni ajal ja vähemalt 30 minuti jooksul pärast seda. Patsiendid tuleb ka seada infusiooni ajaks ja vähemalt 30 minutiks pärast seda lamavasse või poollamavasse asendisse (vt lõik 4.4).

Annustamine

Ravikuur

Rienso soovitatav ravikuur põhineb patsiendi ravieelsel hemoglobiinitasemel ja kehakaalul vastavalt tabelile 1.

Iga 510 mg annus manustatakse intravenoosse infusioonina vähemalt 15 minuti jooksul. Kaht annust saavatele patsientidele manustatakse teine 510 mg intravenoosne infusioon 2 kuni 8 päeva pärast vastavalt tabelile 1.

Tabel 1: Soovitavad annused Rienso manustamiseks

	Rienso manustatav koguanus raua mg-des (viaalide arv)	
Hemoglobiin	kehakaal ≤ 50 kg	kehakaal > 50 kg
> 10–12 g/dl	510 mg rauda (1 viaal)	2 x 510 mg rauda (2 viaali)
≤ 10 g/dl	2 x 510 mg rauda (2 viaali)	2 x 510 mg rauda (2 viaali)

Maksimaalne koguanus on 1020 mg (2 viaali) ning kaht Rienso annust ei tohi manustada korraga.

Riensot ei tohi manustada patsientidele, kelle hemoglobiini tase on üle 12 g/dl, seerumi transferriini küllastatus üle 50% või ferritiini tase üle 800 ng/ml (vt lõik 4.4).

Patsiente tuleb uuesti hinnata mitte varem kui ühe kuu möödumisel Rienso ravikuuri lõpetamisest ning hindamine peab hõlmama hematoloogiliste ja vere rauasisalduse parameetrite laboratoorseid analüüse.

Korduv ravi

Selleks, et säilitada vere hemoglobiinisalduse eesmärkväärtust, võib Riensot pärast patsiendi uut hindamist ja rauapuudusaneemia kinnituse leidmist uuesti manustada. Säilitusravi ja patsiendi jälgimise osas on soovitatav juhendada kehtivatest ravisoovitustest (näiteks kaasajastatud Euroopa ravijuhised).

Lapsed

Rienso ohutus ja efektiivsus lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei tohi Riensot lastele ja alla 18-aastastele noorukitele manustada.

Patsientide eripopulatsioon – dialüüsravi saavad patsiendid

Hemodialüüsi saavatele patsientidele tuleb manustada Riensot pärast vererõhu stabiliseerumist ja patsiendi vähemalt 1-tunnist hemodialüüsi.

Maksakahjustus

Rienso kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalselt uuritud; kliiniline kogemus piirdub 8 patsiendiga. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele võib rauda manustada parenteraalselt ainult pärast hoolikat riski/kasu suhte hindamist. Tabelis 1 esitatud annust ei ole soovitatav muuta.

Manustamisviis

Intravenoosse infusioonina.

Riensot tuleb manustada 50...250 ml steriilses 0,9% naatriumkloriidi lahuses või steriilses 5% glükoosilahuses infusioonina vähemalt 15 minuti jooksul (vt lõigud 6.3 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Rienso kasutamine on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- Ülitundlikkus toimeaine, Rienso või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

- Patsiendi teadaolev varasem ravimiallergia, sealhulgas ülitundlikkus teiste parenteraalsete rauapreparaatide suhtes.
- Raua ülekoormuse nähud;
- Aneemia, mis ei ole põhjustatud rauapuudusest.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Parenteraalselt manustatud rauapreparaadid võivad põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas tõsiseid ja potentsiaalselt fataalseid anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on samuti teatatud pärast eelnevaid väheste sümptomitega parenteraalsete rauaühendite manustamisi.

Risk on suurem patsientidel, kellel teadaolevalt esineb allergiaid, sealhulgas ravimiallergiaid, sealhulgas patsientidel, kellel on anamneesis raske astma, ekseem või teised atoopilised allergiad (vt lõik 4.3).

Samuti on parenteraalsete rauaühendite suhtes ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk kõrgem patsientidel, kellel on immuunsüsteemihäired või põletikulised nähud (nt süsteemne erütematoosluupus, reumatoidartriit).

Rienso't võib manustada vaid juhul, kui vajadusel on kohe kättesaadavad elustamisvahendid ja on personal, kes on saanud anafülaktiliste reaktsioonide hindamise ja ravi osas väljaõppe. Patsiente tuleb jälgida hoolikalt ülitundlikkusreaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas jälgida vererõhku ja pulssi iga Rienso infusiooni ajal ja vähemalt 30 minuti jooksul pärast seda. Patsiendid tuleb ka seada infusiooni ajaks ja vähemalt 30 minutiks pärast seda lamavasse või poollamavasse asendisse.

Kui manustamise ajal ilmnevad ülitundlikkusreaktsioonid või talumatus, tuleb ravi kohe katkestada. Kättesaadav peab olema kardiorespiratoorse elustamise varustus ägedate anafülaktiliste/akafülaktoidsete reaktsioonide raviks, sealhulgas süstitav 1:1000 adrenaliinilahus. Vajadusel tuleb lisaravina manustada antihistamiinikume ja/või kortikosteroide.

Turuletulekujärgsete kogemuste käigus Riensoga on teatatud surmaga lõppenud ja eluohtlikest ülitundlikkusreaktsioonidest. Nende kliinilisteks sümptomiteks on olnud südame seiskumine/südame ja hingamistegevuse seiskumine, kliiniliselt oluline hüpotensioon, sünnkoop ja teadvusekaotus (vt lõik 4.8).

Eakatel (> 65 aasta vanused) või mitme kaasneva haigusega patsientidel võib raske ülitundlikkusreaktsioon olla raskemate tagajärgedega.

Hüpotensioon

On esinenud raskeid kõrvaltoimeid kliiniliselt olulise hüpotensiooniga. Hüpotensioon võib tekkida pärast Rienso manustamist koos kaasnevate ülitundlikkuse nähtudega või ilma (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida pärast igit Rienso manustamist hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Raua ülekoormus

Riensot ei tohi manustada raua ülekoormusega patsientidele. Riensot ei tohi manustada patsientidele, kelle hemoglobiini tase on üle 12 g/dl, seerumi transferriini küllastatus üle 50% või ferritiini tase üle 800 ng/ml (vt lõik 4.2).

Immunoloogiline haigus või infektsioon

Immunoloogilise haiguse või ägeda või kroonilise infektsiooni korral peab olema raua parenteraalse manustamisega ettevaatlik. Riensot ei ole soovitatav manustada aktiivse baktereemiaga patsientidele.

Korduv ravi/pikaaegne kasutamine

Korduva ravi kohta Riensoga on vähe kliiniliste uuringute andmeid ning pikaaegse korduva ravi kohta kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Turuletulekujärgse kogemuse kohta vt lõik 5.1.

Etanooli ja naatriumi sisaldus

See ravim sisaldab vähesel hulgal etanooli (alkoholi), vähem kui 100 mg 17 ml viaali kohta.

Ravim sisaldab vähem kui 23 ml naatriumi 17 ml viaali kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Magnetresonantsuuring (MRT)

Rienso manustamine võib ajutiselt halvendada MRT-uuringuga diagnoosimise võimet.

Kavandatud MRT-uuringud tuleb teha enne Rienso manustamist.

Mõju veresoonte MRT-kujutisele püsib ligikaudu 1–2 päeva, kuid kudede diagnostika piltuuringut võib see mõjutada kuni 6 kuud.

MRT uuringut saab teha ka varem, kui kujutiste hindajad on teadlikud Rienso hiljutisest manustamisest või kui on kasutatakse T1-kaalutud või prootonite tihedusega kaalutud MRT-impulsside sekventse.

Rienso ei häiri röntgenuuringut, kompuutertomograafiat (KT), positronemissioontomograafiat (PET), üksikfoton-emissioonkompuutertomograafiat (SPECT), ultraheliuuringut ega nuklearmeditsiini piltuuringut.

Seroloogiliste analüüside häirimine

24 tunni jooksul pärast Rienso manustamist võivad laboratoorsed analüüsid seerumi raua ja transferriniga seondunud raua taset üle hinnata, sest need mõõdavad ka Rienso kompleksis sisalduvat rauda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Nagu kõikide parenteraalsete rauapreparaatide puhul, väheneb samaaegselt manustatava suukaudse raua imendumine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised ja rasedus

Puuduvad adekvaatsed ja hästi-kontrollitud uuringud Rienso kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Seetõttu on vajalik hoolikas riski/kasu hindamine enne raseduse ajal kasutamist ja Rientsot ei tohi kasutada raseduse ajal, kui ei ole tingimata vajalik (vt lõik 4.4).

Rauavaegusaneemia ilmnemist raseduse esimesel trimestril võib paljudel juhtudel ravida suukaudse rauaraviga. Rienso kasutamist tuleb piirata teisel ja kolmandal trimestril, kui kasu on hinnatud suuremaks potentsiaalsest riskist nii emale kui lootele.

Rientsot ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas Rienso eritub rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud, et Rienso eritub piima (vt lõik 5.3).

Riski imetatavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Rienso-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Täiskasvanud rottidel ei täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele ega üldisele reproduktsoonivõimele (vt lõik 5.3). Rottide prenataalse ja postnataalse arengu uuringus täheldati kõrvaltoimeid järglaste esimese põlvkonna (F1) sugulisele küpsemisele ja reproduktsoonivõimele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Riensol võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Selliste sümptomite nagu peeringlus, segasus või uimasus tekkimisel pärast Rienso manustamist ei tohi patsient juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes, milles osales 1562 kroonilise neeruhaigusega patsienti, esines kõrvaltoimeid 7,9% Riensot saanud patsientidest, neist 0,2% loeti tõsisteks.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid seedetraktiga seotud sümptomid (kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine), peavalu, peeringlus ja hüpotensioon, mida kõiki esines vähem kui 2,5% patsientidest. Tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone või hüpotensiivseid reaktsioone esines aeg-ajalt (vähem kui 1 juhtum 100 patsiendi kohta) ning neid esines 0,2% (3/1562) kroonilise neeruhaigusega patsientidest, kellele manustati kliiniliste uuringute ajal Riensot. Üht neist kolmest juhtumist iseloomustati ka anafülaktoidse reaktsioonina.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on esitatud kõik soovimatud toimed, mida esines kliinilistes uuringutes, mille jooksul 1562 kroonilise neeruhaigusega patsienti said kaks süsti 510 mg Riensot intervalliga 2 kuni 8 päeva, ning kõrvaltoimed, mida on täheldatud turuletulekujärgselt.

Tabel 2: Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

ORGANSÜSTEEMI KLASS	SAGE (≥ 1/100 kuni < 1/10)	AEG-AJALT (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	HARV (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	ESINEMISSAGE DUS TEADMATA (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired			Eosinofiilia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, sealhulgas anafülaksia*		Eluohtlikud anafülaktilised / anafülaktoidsed reaktsioonid*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isu vähenemine, isu suurenemine	Dehüdratsioon, podagra, hüperkaleemia	

ORGANSÜSTEEMI KLASS	SAGE (≥ 1/100 kuni < 1/10)	AEG-AJALT (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	HARV (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	ESINEMISSAGE DUS TEADMATA (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Närvisüsteemi häired		Pearinglus, düsgeusia peavalu, unisuus, kõrvetustunne	Paresteesia	Sünkoop, reageerimisvõime kadumine, teadvusekaotus
Silma kahjustused			Suurenenud pisaravool, nägemise ähmastumine	
Südame häired				Tahhükardia/arütmia, südame seiskumine, südametegevuse ja hingamise seiskumine, müokardiinfarkt, tsüanoos, südame paispuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon (hüpotensioon, vererõhu langus), õhetus (õhetus, kuumahoog), hüpertensioon (hüpertensioon, kiiresti tekkiv hüpertensioon)		Vasodilatatsioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe	Ninaverejooks	Bronhospasm, köha, hüperventilatsioon, hüpoksia, kõriturse, neeluturse, hingamise seiskumine, hingamispuudulikkus, kõriärritus, pitsitustunne kõris, vilistav hingamine
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu (kõhu paisumine, valu ülakõhus, ebamugavustunne maos), oksendamine, väljaheite värvimuutus	Suukuivus, düspepsia, keelevalu	Huuleturse, keeleturse
Maksa ja sapiteede häired			Normist kõrvalekalded maksatalitluses	

ORGANSÜSTEEMI KLASS	SAGE (≥ 1/100 kuni < 1/10)	AEG-AJALT (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	HARV (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	ESINEMISSAGE DUS TEADMATA (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve (lööve, generaliseerunud lööve, kihelev lööve, nõgestõbi), kihelus (generaliseerunud kihelus), ekhümoos, higistamine (hüperhidroos, öine higistamine), naha hüperpigmentatsioon, nahareaktsioon		Angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihaskoe valu või jäikus (artralgia, müalgia, lihaskoejäikus, lihaskoe jäikus), seljavalu, lihasspasmid		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid (süstekoha /infusioonikoha verevalu, valu, reaktsioon, turse, soojatunne, verejooks, nahaärritus, lööve)	Väsimus, (asteenia, väsimus), valu rindkeres (ebamugavustunne rindkeres, valu rindkeres), külmavärinad, palavik (kuumatunne, pürektsia)		Süstekoha värvi muutus, kihelus süstekohal
Uuringud		Seerumi ferritiinitaseme tõus	Veresuhkru taseme langus	Pulsi kadumine, hapnikuga küllastatuse vähenedmine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Põrutus		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 2-l Rientsoga ravitud patsiendil, olid hüpotensioon, turse infusioonikohal, seerumi ferritiinitaseme tõus, valu rindkeres, kõhulahtisus, pearinglus, ekhümoos, kihelus, krooniline neerupuudulikkus ja nõgestõbi.

* Rienso turuletulekujärgsel kasutamisel on esinenud surmaga lõppenud ja eluohtlikke ülitundlikkusreaktsioone (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rienso üleannustamise kohta inimestel kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Turuletulekujärgselt on mitu patsienti saanud Rienso üleannuse alates 1 grammist ühe päeva jooksul kuni 2,5 grammi 21 päeva jooksul. Ainult ühel juhul täheldati kerget löövet. Rienso ülemäärane manustamine võib põhjustada raua kuhjumist kudedesse, mis võib põhjustada hemosideroosi.

Raua ladestumise laboratoorsete parameetrite, näiteks seerumi ferritiinitaseme ja transferriini küllastatuse perioodiline jälgimine võimaldab avastada raua ladestumist. Seerumi rauatasemete tõlgendamisel 24 tunni jooksul pärast Rienso manustamist tuleb siiski olla ettevaatlik, sest laboratoorsed analüüsid võivad seerumi rauataset ja transferriiniga seotud raua taset ülehinnata, mõõtes ka Riensos sisalduvat rauda. Raua ülekoormuse kohta vt lõik 4.4 ja annustamisjuhiseid vt lõik 4.2.

Üleannust võib vajaduse korral ravida raua siduva ainega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ei ole veel omistatud, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Rienso on kolloidne raua-süsivesikute kompleks. See sisaldab raudoksiidi osakesi, milles raudoksiidsüdamikku ümbritseb polüglükoos-sorbitool-karboksümetüülesterkest. Kest isoleerib bioaktiivset rauda plasmakomponentidest, kuni raua-süsivesikute kompleks siseneb maksa, põrna ja luuüdi makrofaagide retikuloendoteliaalsüsteemi. Seejärel vabaneb raud rakkudevaheliselt raua-süsivesikute kompleksist makrofaagides sisalduvates põiekestes. Seejärel siseneb raud kas rakkudevahelisse ruumi ladestuvasse rauakogurnisse (so ferritiin) või seondub plasma transferriiniga transportimiseks erütroidsetesse eellasrakkudesse hemoglobiini sünteesiks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rienso (kumulatiivne annus 1,02 grammi) ohutust ja efektiivsust rauapuuduse raviks rauapuudusaneemiaga kroonilise neeruhaigusega patsientidel hinnati kolmes randomiseeritud, avatud, kontrollrühmaga kliinilises uuringus (1., 2. ja 3. uuring). Põhilised tulemused efektiivsuse osas 35. päevaks alates iga uuringu kontrollitud faasist on esitatud tabelis 3. Need on ravieelne hemoglobiinitase (Hgb, g/dl) ja selle keskmine muutus 35. päevaks, transferriini küllastatus (TSAT, %) ja ferritiin (ng/ml), samuti uuringus osalejate osakaal 1., 2. ja 3. uuringu igas ravirühmas, kellel tekkis 35. päevaks Hgb suhtes ravivastus (määratletud kui Hgb tõus vähemalt 1,0 g/dl).

Tabel 3: Efektiivsuse tulemusnäitajate kokkuvõte 35. päevaks (ravikavatsuslik populatsioon)

Tulemusnäitaja	1. uuring Dialüüsravita krooniline neeruhaigus		2. uuring Dialüüsravita krooniline neeruhaigus		3. uuring Hemodialüüsraviga krooniline neeruhaigus	
	Rienso n = 226	Suukaudne raud n = 77	Rienso n = 228	Suukaudne raud n = 76	Rienso n = 114	Suukaudne raud n = 116
Ravieelne Hgb (keskmine ± standardhälve, 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
Hgb muutus ravieelsega võrreldes 35. päevaks (keskmine ± standardhälve, 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
Hgb ravivastusega uuringus osalejate osakaal (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
Ravieelne TSAT (keskmine ± standardhälve, %)	9,8 ± 5,4	10,4 ± 5,2	11,3 ± 6,1	10,1 ± 5,5	15,7 ± 7,2	15,9 ± 6,3
TSAT-i muutus ravieelsega võrreldes 35. päevaks (keskmine ± standardhälve, g/dl)	9,2 ± 9,4	0,3 ± 4,7	9,8 ± 9,2	1,3 ± 6,4	6,4 ± 12,6	0,6 ± 8,3
Ravieelne ferritiin (keskmine ± standardhälve, ng/dl)	123,7 ± 125,4	146,2 ± 136,3	146,1 ± 173,6	143,5 ± 144,9	340,5 ± 159,1	357,6 ± 171,7
Ferritiini muutus ravieelsega võrreldes 35. päevaks (keskmine ± standardhälve, g/dl)	300,7 ± 214,9	0,3 ± 82,0	381,7 ± 278,6	6,9 ± 60,1	233,9 ± 207,0	-59,2 ± 106,2

* $p \leq 0,001$ efektiivsuse põhilise tulemusnäitaja osas

Hgb = hemoglobiin; TSAT = transferriini küllastatus

Kõigis kolmes uuringus randomiseeriti kroonilise neeruhaigusega ja rauapuudusaneemiaga patsiendid ravi saamiseks Riensoga või suukaudse rauaga. Riensot manustati kahe 510 mg intravenoosse süstina (2- kuni 8-päevase vahega) ning suukaudset rauda (raudfumaraati) manustati koguannusena 200 mg elementaarrauda päevas 21 päeva jooksul. Uuringu põhiliste tulemusnäitajatena hinnati hemoglobiini muutust ravieelselt tasemelt 35. päevani. 1. ja 2. uuringusse kaasati patsiente, kellel oli dialüüsist mittesõltuv krooniline neeruhaigus ja 3. uuringusse kaasati hemodialüüsi saavaid patsiente.

1. uuringus oli patsientide keskmine vanus 66 aastat (vahemikus 23 kuni 95 aastat); 60% neist olid naised; 65% olid valgest rassist, 32% olid mustanahalised ja 2% muudest rassidest. Rienso ja suukaudse raua rühmades said vastavalt 42% ja 44% patsientidest ravi algul erütropoeesi stimuleerivaid aineid.

2. uuringus oli patsientide keskmine vanus 65 aastat (vahemikus 31 kuni 96 aastat); 61% neist olid naised; 58% olid valgest rassist, 35% olid mustanahalised ja 7% muudest rassidest. Rienso ja

suukaudse raua rühmades said vastavalt 36% ja 43% patsientidest ravi algul erütropoeesi stimuleerivaid aineid.

3. uuringus oli patsientide keskmine vanus 60 aastat (vahemikus 24 kuni 87 aastat); 43% neist olid naised; 34% olid valgest rassist, 59% olid mustanahalised ja 7% muudest rassidest. Kõik patsiendid said ravi algul erütropoeesi stimuleerivaid aineid.

Pärast iga 3. faasi uuringu kontrollitud faasi lõppu oli rauapuudusega ja aneemiaga patsientidel võimalus saada korduvaks raviks veel kaks Rienso 510 mg intravenoosset süsti, kokku kumulatiivse annusena 2,04 g. Kokku 69 patsienti said kumulatiivse annusena 2,04 g. Pärast seda korduvat Rienso annust tekkinud kõrvaltoimed sarnanesid iseloomult ja sageduselt pärast kahte esimest intravenoosset süsti tekkinud kõrvaltoimetele.

Platseebokontrollitud ristuvuuringus said 713 kroonilise neeruhaigusega patsienti 510 mg ühekordse annuse Riensot ja platseebot. Neil patsientidel esinenud kõrvaltoimed sarnanesid iseloomult ja sageduselt teistes kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetele.

Turuletulekujärgsed andmed Ameerika Ühendriikide dialüüsikliinikutest

Ameerika Ühendriikide kolmest suurest hemodialüüsikliinikust 1 aasta jooksul saadud retrospektiivsed vaatlusandmed hõlmasid rohkem kui 8 600 patsiendi ravi, kellele manustati rohkem kui 33 300 Rienso annust; peaaegu 50% patsientidest said korduvate annustena 4 või rohkem annust. Keskmine hemoglobiinitase tõusis (0,5–0,9 g/dl) pärast ravi ja stabiliseerus vahemikus 11–11,7 g/dl annusejärgsel 10-kuulisel perioodil; uusi ohutussignaale korduval annustamisel ei tekkinud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Riensoga läbi viidud uuringute tulemused rauapuudusaneemiaga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Rienso farmakokineetikat on uuritud tervetel uuringus osalejatel ja lõpptaadiumis kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kes saavad hemodialüüsi. Rienso eliminatsioon plasmast oli annusest sõltuv, inimestel poolväärtusajaga ligikaudu 16 tundi. Kliirens vähenes Rienso annuste suurenedes. Jaotusruumala (Vd) vastas plasmamahule ning keskmine maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) suurenesid annuse suurenedes. Kliirensi ja jaotusruumala hinnangulised väärtused pärast Rienso kahe 510 mg annuse intravenoosset manustamist 24 tunni jooksul olid vastavalt 69,1 ml/h ja 3,3 l. C_{max} ja aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) olid vastavalt 206 mikrogrammi/ml ja 0,32 h. Infusioonikiirus Rienso farmakokineetilisi parameetreid ei mõjutanud. Soolisi erinevusi Rienso farmakokineetilistes parameetrites ei täheldatud. Riensot ei saa eemaldada hemodialüüsiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, paikse taluvuse ja immunotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. 4-nädalases korduvtoksilisuse uuringus rottidel täheldati pärast 26-nädalast taastumisperioodi muutusi emasloomade maksas (fokaalne või multifokaalne verejooks, hemorraagiline nekroos, krooniline põletik ja/või sapijuhade hüperplaasia). Kumulatiivne inimese samaväärne annus uuringugruppides oli vastavalt 5,1 ja 10,5 korda suurem, kui on kumulatiivne inimese terapeutiline annus (2 x 510 mg rauda 60 kg kaaluval inimesel). Selliseid toimeid ei täheldatud antud uuringu isasloomadel ega 13-nädalases korduvtoksilisuse uuringus rottidel (ilma taastumisperioodita). Nagu nähtub kliinilistest andmetest ei ole need emasrottidel täheldatud toimed ilmselt inimese kontekstis asjakohased.

Rienso kartsinogeensust ei uuritud.

Rottidel, kellele manustati i.v. Riensot annustes kuni 18 mg Fe/kg päevas (inimese samaväärne annus 2,9 mg Fe/kg päevas), kõrvaltoimeid fertiilsusele ega üldisele reproduktsoonivõimele ei täheldatud.

Rienso manustamine organogeneesi ajal rottidele emasloomale toksilistes annustes 100 mg Fe/kg päevas põhjustas loote kaalu vähenemist.

Rienso manustamine küülikutele organogeneesi perioodil suures annuses 45,3 mg Fe/kg päevas (inimese samaväärne annus 14,6 mg Fe/kg päevas) põhjustas loote kaalu vähenemist ja väliste ja/või pehmete kudede vääringuid (pöördunud või paindunud esijäsemed ja pöördunud tagajäsemed, sisemine hüdrosefaalia, aju puudumine, lõhenenud suulagi ja pisikeelsus) minimaalse toksilisusega emasloomale.

Rottide prenataalse ja postnataalse arengu uuringus hilines isaste järglaste suguküpsuse saavutamine suure annuse kasutamisel 60 mg Fe/kg päevas (inimese samaväärne annus 9,7 mg Fe/kg päevas). Emastel järglastel keskmise ja suure annusega rühmades vastavalt 30 mg Fe/kg päevas ja 60 mg Fe/kg päevas (inimese samaväärne annus vastavalt 4,8 mg Fe/kg päevas ja 9,7 mg Fe/kg päevas) hilines mõnel emasloomal suguküpsuse saavutamine ja täheldati innatsükli häireid. Reproduktsoonivõime vähenes suure annusega isasloomadel ja keskmise ja suure annusega emasloomadel olenemata sellest, kas F1 isasloomad paaritati F1 emasloomadega või paaritati F1 isasloomad mitteravitatud emasloomadega või vastupidi.

Rottidel läbi viidud imetamisuurings eritus Rienso või Riensost tulenev radioaktiivsus piima minimaalselt pärast ligikaudu 100 mg Fe/kg (inimese samaväärne annus 16,1 mg Fe/kg, ligikaudu 2 korda suurem inimese soovitatavast annusest 510 mg mg-des/m² kohta) märgistamata ⁵⁹Fe või ¹⁴C-märgistatud ravimi ühekordset i.v. manustamist lakteerivatele rottidele 10–11 päeva pärast poegimist, mille maksimaalne kontsentratsioon saavutati 8 kuni 24 tundi pärast manustamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüglükoosorbitool karboksümetüüleeter
Mannitool
Süstevesi
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

48 kuud.

Kõlblikkusaeg pärast esmakordset avamist ja infusiooniks lahjendamist:
Keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel 96 tunni jooksul on tõestatud temperatuuril 25 °C. Mikrobioloogilisest aspektist lähtuvalt tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste järgimise eest kasutaja ning see ei tohi ületada 4 tundi temperatuuril 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Riensot võib segada ainult steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või steriilse 5% glükoosilahusega lõpliku kontsentratsioonini 2...8 mg rauda 1 ml kohta.

Muid intravenoosseid lahenduslahuseid ega raviaineid ei tohi kasutada. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 4.2.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

17 ml lahust (I tüüpi klaasist) viaalis (klorobutüülkummist) korgiga ja kaetud alumiiniumist sulguriga.

Pakendi suurus 1, 2, 6 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Rienso manustamine

Viaalid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne manustamist tuleb viaale visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja kahjustuste puudumise suhtes.

Riensot tuleb manustada intravenoosse infusioonina uue või olemasoleva veenitee kaudu.

Manustamine toimub järgmiselt:

Hemodialüüsi saavad patsiendid:

Annustamist võib alustada, kui vererõhk on stabiilne ja patsient on saanud vähemalt 1 tunni hemodialüüsi.

Kõik patsiendid:

- Manustage Riensot infusioonina järgmiselt:
 - o 510 mg (üks viaal) lahjendatult 50...250 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi lahusega või steriilse 5% glükoosilahusega manustada vähemalt 15 minuti jooksul (kontsentratsioonil 2...8 mg rauda 1 ml kohta).
- Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkuse nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas jälgida vererõhku ja pulssi vähemalt 30 minutit pärast iga Rienso infusiooni. Patsiendid tuleb ka seada infusiooni ajaks ja vähemalt 30 minutiks pärast seda lamavasse või poollamavasse asendisse.
- Manustage infusioonina üks viaal. Ravimi teine viaal tuleb näidustuse korral manustada infusioonina kaks kuni kaheksa päeva hiljem.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/774/001

EU/1/12/774/002

EU/1/12/774/003

EU/1/12/774/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. juuni 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Rienso kasutamist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavituskanalid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid riigi pädeva ametiasutusega kokku leppima.

Teavitusprogrammi eesmärk on juhtida tähelepanu ülitundlikkusreaktsioonide tekkimise riskile ja sellekohastele hoiatustele ning vajadusele jälgida patsiente ravimi manustamise ajal ja pärast manustamist.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Rienso turule tuuakse, kõikide eeldatavalt Rientsot kasutatavate tervishoiutöötajate ja patsientide/hooldajate varustamise järgmise teavituspaketiga:

- tervishoiutöötaja kontroll-loend
- patsiendi hoiatuskaart

Tervishoiutöötaja kontroll-loend peab sisaldama järgmist teavet.

- Kontroll-loendis peavad olema märkeruudud, millega ära märkida ja registreerida:
 - o sobivate tingimuste (kättesaadavate hädaolukorras elustamise vahendite) olemasolu kinnitamine enne ferumoksütoli manustamist
 - o patsiendi vastavus tingimustele
 - o vastunäidustused ja hoiatused
 - o manustamise kestus
 - o poollamav asend manustamise ajal
 - o patsiendi manustamisjärgse jälgimise kestus.

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- teave tõsiste, sealhulgas surmaga lõppevate ülitundlikkusreaktsioonide suurenenud ohu kohta: vastunäidustused, patsientide erirühmad (nt rasedad, eakad), hoiatused, ülitundlikkusreaktsioonide sümptomid, tervishoiutöötajate poolne jälgimine 30 minuti jooksul pärast manustamist, hoiatus allergiliste reaktsioonide kohta, mis võivad tekkida hiljem.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Tingimus	Kuupäev
Müügiloa hoidja viib läbi müügiloa saamise järgse ohutusuuringu ülitundlikkusreaktsioonidega seotud ohutusalaste probleemide täiendavaks iseloomustamiseks. Uuringut tuleb kajastada ka esitatavas uuendatud riskijuhtimiskavas. Uuringu lõpparuande tähtaeg:	31. juuli 2016
Müügiloa hoidja viib läbi uuringu ferumoksütoli kokkupuutumisega seotud ülitundlikkuse tekkemehhanismi uurimiseks vastavalt inimravimite komiteega kokkulepitud uuringuplaanile. Uuringu lõpparuande tähtaeg:	31. oktoober 2016

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karbi etikett (1, 2, 6 või 10 viaaliga pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rienso 30 mg/ml infusioonilahus
Raud ferumoksütoolina

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 30 mg rauda.
510 mg rauda / 17 ml

3. ABIAINED

Abiained:
Polüglükoosorbitool karboksümetüüleeter
Mannitool
Süstevesi
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
1 viaal
2 viaali
6 viaali
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjus Braille mitte lisamiseks on vastuvõetav

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rienso 30 mg/ml infusioonilahus
Raud ferumoksütoolina
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

510 mg / 17 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rienso 30 mg/ml infusioonilahus

Raud ferumoksütoolina

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rienso ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile Riensot manustatakse
3. Kuidas Riensot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Riensot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rienso ja milleks seda kasutatakse

Rienso on rauapreparaat, mis sisaldab toimeainena ferumoksütooli ja mida manustatakse veenisiseses infusioonina. Seda kasutatakse täiskasvanutel neerufunktsiooni languse tõttu rauavarude vähenemisest tekkinud rauapuudusaneemia raviks.

Raud on oluline element hemoglobiini, vere punaliblede molekuli tootmiseks, mis võimaldab hapnikku kehas laiali kanda. Kui kehas ei ole piisavalt rauda, ei saa hemoglobiini moodustuda ja selle tulemusena tekib aneemia (vere madal hemoglobiinisaldus).

Rienso-ravi eesmärk on täiendada keha rauavarusid.

2. Mida on vaja teada enne kui teile Riensot manustatakse

Enne Rienso määramist tegi arst teile vereanalüüsi, mis näitas, et teil on rauapuudusaneemia.

Teile ei tohi Riensot manustada:

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik).
- kui teil on esinenud ravimiallergiat või tõsiseid allergilisi (ülitundlikkuse) reaktsioone teiste süstitavate rauapreparaatide suhtes.
- kui teil on rauda ülekoormus (kehas liiga palju rauda).
- kui teil on aneemia, mis ei ole põhjustatud rauavaegusest.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rienso kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on varasemalt olnud ravimiallergiat;
- kui teil on süsteemne erütematoosluupus
- kui teil on reumatoidartriit;
- kui teil on raske astma, ekseem või teised allergiad;

- kui teil on maksaprobleeme;
- kui teil on immuunsüsteemi häireid;
- kui teil on mõni infektsioon, sealhulgas vereringesse levinud infektsioon;
- kui teile on kavas teha magnetresonantsuuring (MRT-uuring), sest see ravim võib uuringupildi tõlgendamist häirida. Samal põhjusel öelge oma arstile või radioloogile, kui teile on manustatud Riensot viimase 6 kuu jooksul ja seejärel määratakse MRT-uuring.

Rienso võib mõjutada teie vere rauasisalduse analüüsi tõlgendamist.

Lapsed ja noorukid

Riensot ei tohi manustada lastele ega kuni 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Rienso

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

Riensot ei ole katsetatud rasedatel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele.

Kui te olete rase, siis ei tohi teile Riensot manustada.

On oluline teavitada oma arsti, kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama ravi ajal rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui jääte rasedaks ravi ajal, peate pidama nõu oma arstiga.

Teie arst otsustab, kas teile peaks seda ravimit andma.

Imetamine

Ei ole teada, kas selles ravimis sisalduv toimeaine võib erituda rinnapiima. Kui te imetate, pidage nõu oma arstiga enne, kui teile manustatakse Riensot.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel inimesel võib tekkida pärast ravi saamist pearinglus, segasus või uimasus. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

Rienso sisaldab etanooli ja naatriumi

See ravim sisaldab vähesel hulgal etanooli (alkoholi), vähem kui 100 mg 17 ml viaali kohta.

Ravim sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi 17 ml viaali kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Riensot manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Riensot teile anda, lähtudes teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemustest.

Teile antav ravi võib koosneda 1 või 2 Rienso viaali infusioonist (kumbki 510 mg) ja iga annus infundeeritakse veeni. Kaks viaali saavatele patsientidele manustatakse teine annus kahe kuni kaheksa päeva möödumisel esimesest infusioonist. Teie arst otsustab, kas vajatakse täiendavaid Rienso annuseid ja kui kaua. Ta jälgib ka teie vereanalüüsi tulemusi, et vältida raua kuhjumist.

Teie arst või meditsiiniõde manustab Riensot veenisiseses infusioonina. Te lamate ja teil jälgitakse vererõhku ja pulssi. Riensot manustatakse asutuses, kus on võimalik allergianähte kohe sobival viisil ravida.

Infusiooni ajal ja pärast iga infusiooni jälgib teie arst või meditsiiniõde teid hoolikalt vähemalt 30 minutit. Öelge arstile või meditsiiniõele kohe, kui teie enesetunne hakkab halvenema. Ta võib otsustada infusiooni katkestada.

Kui saate hemodialüüsi, võidakse teile manustada Riensot dialüüsi ajal infusiooni teel 15 minuti jooksul.

Kui te saate Riensot rohkem kui ette nähtud

Üleannus võib põhjustada raua kuhjumist teie kehas. Teie arst jälgib teie rauatasemeid raua kuhjumise vältimiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed:

Öelge kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekivad ravi ajal või kohe pärast ravi järgmised nähud või sümptomid, mis viitavad **tõsistele kõrvaltoimetele**:

lööve, kihelus, (äkki tekkiv) pearinglus, uimasus, (suurenev) turse, hingamisraskused, vilistav hingamine või muud võimalikud probleemid.

Mõnedel patsientidel võivad need kõrvaltoimed muutuda tõsisteks või eluohtlikeks (tuntud ka nimetuse all anafülaktilised reaktsioonid). Nende reaktsioonidega võivad kaasneda südame ja vereringetühistused, teadvuse kaotus, ning need võivad surmaga lõppeda. Kui olete vanem kui 65-aastane või teil on olemasolev haigus, näiteks maksa- või südamehaigus, võib raskete tagajärgede, sealhulgas surmajuhumite risk raske allergilise reaktsiooni järel olla suurenenud.

Arstid on neist võimalikest kõrvaltoimetest teadlikud ja jälgivad teid infusiooni ajal ja vähemalt 30 minuti jooksul pärast infusiooni ning vajaduse korral on kättesaadav ka erakorraline ravi.

Muud kõrvaltoimed, millest peaksite teatama oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui need muutuvad tõsisteks:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- verejooks, turse, verevalum, valu, lööve, nahaärritus või soojatunne infusiooni-/süstekohas.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- peeringlus;
- madal vererõhk;
- nõrkus või väsimustunne;
- uimasus või unisus;
- õhetus, kuumahoog;
- kuumatunne, palavik;
- higistamine (sealhulgas öine higistamine);
- külmavärinad;
- kõrge vererõhk (vererõhu järsk kõrgenemine);
- nahalööve, kihelus, naha või küünte piirkonna tumenemine, verevalum, nõgeslööve;
- kõrvetustunne nahal;
- hingeldus;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- valu/ebamugavustunne kõhus;
- kõhu laienemine või paisumine;
- iiveldus, oksendamine
- väljaheite värvimuutus;
- maitsetundlikkuse muutus;
- isu suurenemine või vähenemine;

- lihase-/liigesevalu, -nõrkus või -jäikus, lihasspasmid;
- peavalu;
- valu/ebamugavustunne rindkeres;
- seljavalu;
- muutused vereanalüüside tulemustes (nt raua parameetrites);
- allergiline reaktsioon, sealhulgas raske allergiline reaktsioon (vt lõik “Tõsised kõrvaltoimed”).

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st) :

- naha kõrvetustunne, torkiv tunne, tuimus või kipitustunne;
- vedelikukaotus;
- seedehäire;
- ninaverejooks;
- suukuivus;
- kõrvetus- või kipitustunne keelel/suus;
- suurenenud pisaravool;
- nägemise ähmastumine;
- podagra;
- vereanalüüside kõrvalekalded (veresuhkru taseme langus, kaaliumitaseme tõus, maksafunktsiooni kõrvalekalded, teatud vere valgeliblede (eosinofiilide) taseme tõus).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Varsti pärast Rienso saamist on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

- eluohtlikud ja surmaga lõppenud allergilised reaktsioonid (anafülaktilised/anafülaksiaalsed ülitundlikkusreaktsioonid);
- kardiovaskulaarsed (südame ja veresoontekonnaga seotud) tüsistused, sealhulgas infarkt, südame paispuudulikkus, südamepekslemine, veresoonte laienemine, muutused südame löögisageduses, sealhulgas nõrk pulss või pulsi kadumine, südame seiskumine, südame ja hingamise seiskumine, naha ja/või limaskestade sinakaks muutumine vere hapnikuvaeguse tõttu (tsüanoos);
- minestamine/teadvuse kaotus/reageerimisvõime kadumine;
- naha või limaskestade äkki tekkiv turse (angioödeem), nahalööve;
- vilistav hingamine (bronhospasm), kõha, ülemiste hingamisteede turse, hingamisraskused (hingamissageduse muutus), õhupuudus;
- kõriärritus, pitsitustunne kõris, huuleturse, keeleturse;
- värvimuutus süstekohal, värvimuutus ja kihelus süstekohal.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Riensot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Ravimi manustaja peab kontrollima viaale enne manustamist vigastuste või riknemise märkide suhtes.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rienso sisaldab

- Toimeaine on raud 30 mg/ml ferumoksütoolina.
- 1 ml infusioonilahust sisaldab 30 mg rauda ferumoksütoolina.
- 17 ml infusioonilahust sisaldab 510 mg rauda ferumoksütoolina.
- Teised koostisosad on mannitool, polüglükoossorbitool karboksümetüüleeter, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

Kuidas Rienso välja näeb ja pakendi sisu

Rienso on must või punakaspruun infusioonilahus.
Riensot turustatakse 17 ml klaasviaalis.
Rienso on 1, 2, 6 või 10 viaalistes pakendites
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:
Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Taani
Tel.: +45 4677 1111
Faks: +45 4675 6640

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

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

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

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

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

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

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele (vt lõik 3):

Rienso manustamine

Riensot võib manustada ainult personal, kes on saanud väljaõppe anafülaktiliste reaktsioonide hindamiseks ja raviks. Riensot tuleb manustada intravenoosse infusioonina uue või olemasoleva veenitee kaudu.

Manustamine toimub järgmiselt:

Hemodialüüsi saavad patsiendid:

Annustamist võib alustada, kui vererõhk on stabiilne ja patsient on saanud vähemalt 1 tunni hemodialüüsi.

Kõik patsiendid:

- Manustage Riensot infusioonina järgmiselt:
 - o 510 mg (üks viaal) lahjendatult 50...250 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi lahusega või steriilse 5% glükoosilahusega manustada vähemalt 15 minuti jooksul (kontsentratsioonil 2...8 mg rauda 1 ml kohta).
- Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkuse nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas jälgida vererõhku ja pulssi vähemalt 30 minutit pärast iga Riensot infusiooni. Patsiendid tuleb ka seada infusiooni ajaks ja vähemalt 30 minutiks pärast seda lamavasse või poollamavasse asendisse.
- Manustage infusioonina üks viaal. Ravimi teine viaal tuleb manustada infusioonina kaks kuni kaheksa päeva hiljem, kui see on ravimi omaduste kokkuvõtte põhjal näidustatud.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Sobimatus

Riensot ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud allpool mainitud infusioonivedelikud.

Riensot võib segada ainult steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või steriilse 5% glükoosilahusega lõpliku kontsentratsioonini 2...8 mg rauda 1 ml kohta.

- Muid intravenoosseid lahenduslahuseid ega raviaineid ei tohi kasutada.

Üleannustamine

- Üleannust võib vajaduse korral ravida rauda kelaativa ainega. Vt täiendavat informatsiooni ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.9.

Stabiilsus ja säilitamine

- Kõlblikkusaeg – 48 kuud.
- Kõlblikkusaeg pärast esmakordset avamist ja pärast infusiooniks lahjendamist:
- Keemilist ja füüsilist stabiilsust kasutamisel 96 tunni jooksul on tõestatud temperatuuril 25 °C.
- Mikrobioloogilisest aspektist lähtuvalt tuleb ravim pärast pakendi esmakordset avamist või lahjendamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste järgimise eest kasutaja ning see ei tohi ületada 4 tundi temperatuuril 25 °C.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA ALUSED MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE
SOOVITAMISEKS

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet Rienso perioodilise ohutusaruande kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kliinilistes uuringutes on esinenud kumulatiivselt 21 ülitundlikkuse juhtu (8 tõsised, 13 mittetõsised). Alates müügiloo väljastamisest kuni käesoleva perioodilise ohutusaruande andmete kogumise lõpetamise kuupäevani esines kumulatiivselt kokku 527 turuletuleku järgset ülitundlikkusreaktsioonide juhtu, millest rohkem kui 50% olid tõsised, sealhulgas eluohtlikud allergilised reaktsioonid (264 tõsised, 263 mittetõsised). Kokku on kumulatiivselt esinenud 42 surmaga lõppenud juhtu. 29 neist olid seotud ülitundlikkusreaktsioonidega. Turuletuleku järgsetele teadetele omast piiratust arvestades võib arvutada järgmise esinemissageduse: 30. juuni 2014. aasta seisuga on ülitundlikkuse kumulatiivne müügilooajärgne esinemissagedus, lähtudes 2 g inimese kohta aastas, järgmine: $527/266\,914 \times 100 = 0,20\%$. Selle perioodilise ohutusaruande aruandlusperioodil esines 45 uut ülitundlikkusreaktsioonide juhtu: 24 tõsised, sealhulgas üks surmaga lõppenud juht, millest teatati juba eelmise perioodilise ohutusaruandega hiljuti teatavaks saanud teabena, ja 21 mittetõsist juhtu.

Pärast käesoleva perioodilise ohutusaruande andmete kogumise lõpetamise kuupäeva esines 6 täiendavat surmaga lõppenud ferumoksütoli ülitundlikkusreaktsioonide juhtu. Kaks neist juhtudest lisas müügiloo hoidja sellesse perioodilisse ohutusaruandesse hiljuti teatavaks saanud teabena. Ülejäänud neljast juhtust teatati pärast käesoleva perioodilise ohutusaruande esitamist hindamiseks. Kõigist kuuest surmaga lõppenud ülitundlikkuse juhust teatati USA-st ja need olid seotud eakate patsientidega (> 65 aasta vanused), kellel oli kaasnevaid haigusi. Ühel patsiendil oli varem esinenud ravimiallergiat. 5 juhul neist kuuest manustati ferumoksütoli i.v. süstina (kiire või aeglase i.v. tõukena), ülejäänud juhul ei olnud manustamisviis teada.

Tuleb märkida, et 35 surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioonide juhust 28 esines eakatel patsientidel (> 65 aasta vanused). Puuduvad tõendid ülitundlikkusreaktsioonide endi riski suurenemise kohta eakatel patsientidel, kuid neil patsientidel on suurem tüsistuste tekkimise risk.

Võttes arvesse ülitundlikkusreaktsioonide (tõsised, mittetõsised) teatatud juhtude kumulatiivset arvu, sealhulgas 35 surmaga lõppenud juhtu, kaalus ravimiohutuse riskihindamise komitee uute täiendavate meetmete võtmist riskide minimeerimiseks lisaks neile, mis on eelmise perioodilise ohutusaruandega seoses juba rakendatud, ning soovitas lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 hoiatuse ülitundlikkusreaktsioonide raskete tagajärgede kohta üle 65 aasta vanustel või kaasnevate haigustega patsientidel.

Magnetresonantsuuringu (MRT) häirimine

MRT häirimise kohta ei ole turuletuleku järgseid spontaanseid teateid seni saadud. Käesolevas perioodilises ohutusaruandes esitas müügiloo hoidja täiendava kirjanduse ülevaate, mille kohaselt ferumoksütoli ja MRT-d on käsitletud 9 asjakohases publikatsioonis. Neljas avaldatud juhtumiaruandes kirjeldati ferumoksütoli supraparamagneetilist toimet MRT kujutistele ja rõhutati, et radioloogidel on oluline teada, kui patsiendile on hiljuti ferumoksütoli manustatud. Juhtumiaruannete piiratud arvu tõttu näib ferumoksütoli mõju MRT tõlgendamisele selle ainulaadse kristallilise struktuuri tõttu avalduvat eelkõige esimeste nädalate jooksul pärast manustamist ja hajub loomuuuringute andmete põhjal 3 kuu jooksul. Müügiloo hoidja on seisukohal, et ELi praegune ravimi omaduste kokkuvõtte kajastab praegust kirjandust täpselt ja annab ELi arstidele sobivaid juhiseid. Müügiloo hoidja märgib siiski, et Rostoker ja Cohen soovivad jätta pärast ferumoksütoli manustamist vähemalt 6 kuud aega, lähtudes uuringust 6 terve vabatahtlikuga, mille kohta on andmed avaldanud Storey et al. Seetõttu tegi müügiloo hoidja käesolevas

perioodilises aruandes ettepaneku muuta ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 sisalduvat praegust hoiatust, et kajastada MRT häirimise võimalikku kestust kuni 6 kuud pärast ferumoksütooli manustamist, ning ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus sellega.

Seetõttu leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee ülitundlikkusreaktsioonide ja magnetresonantsuuringu (MRT) häirimise kohta kättesaadavate andmete põhjal, et muudatuste tegemine ravimiteabes on põhjendatud.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa tingimuste muutmise soovitusel alused

Põhinedes Rienso kohta tehtud teaduslikele järeldustele, on inimravimite komitee arvamisel, et toimeainet ferumoksütool sisaldava ravimpreparaadi kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa tingimusi.

Ravimil on müügiluba lõppenud