

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rienso 30 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 30 mg rautaa ferumoksitolin muodossa.

Jokainen 17 millilitran injektioampulli liuosta sisältää 510 mg rautaa ferumoksitolin muodossa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Musta tai punertavan ruskea liuos

Osmolaliteetti: 270–330 mosm/kg

pH: 6,5–8,0

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rienso on tarkoitettu kroonista munuaistautia sairastavien aikuisten potilaiden raudanpuuteanemian laskimonsisäiseen hoitoon.

Raudanpuuteanemian diagnoosin on perustuttava asianmukaisiin laboratoriotutkimuksiin (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Rienso-valmistetta saa antaa vain, kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettua henkilökuntaa on välittömästi saatavilla ja täysi elvytysvalmius voidaan varmistaa.

Potilaita on seurattava tarkoin yliherkkyysoireiden ja löydösten varalta kunkin Rienso-infuusion aikana ja vielä vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen. Myös verenpainetta ja syketiheyttä on seurattava. Lisäksi potilaan on oltava makuuasennossa tai puoli-istuvassa asennossa infuusion ajan ja vielä vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annostus

Annosten määrä

Suosittelun Rienso-annosten määrä perustuu potilaan hoitoa edeltävään hemoglobiiniarvoon ja ruumiinpainoon taulukon 1 mukaisesti.

Kukin 510 mg:n annos annetaan vähintään 15 min pituisena laskimoinfuusiona. Kaksi annosta saavien potilaiden toinen 510 mg:n laskimonsisäinen infuusio annetaan 2–8 päivän kuluttua taulukon 1 mukaisesti.

Taulukko 1: Suositellut Rienso-annokset

	Rienso-valmisteen kokonaismäärä mg rautaa (injektiopullojen lkm)	
Hemoglobiini	paino ≤ 50 kg	paino > 50 kg
> 10–12 g/dl (>100–120 g/l)	510 mg rautaa (1 injektiopullo)	2 × 510 mg rautaa (2 injektiopulloa)
≤ 10 g/dl (≤ 100 g/l)	2 × 510 mg rautaa (2 injektiopulloa)	2 × 510 mg rautaa (2 injektiopulloa)

Enimmäisannos on 1 020 mg (2 injektiopulloa), eikä kahta Rienso-annosta saa antaa samaan aikaan.

Rienso-valmistetta ei pidä antaa potilaille, jos heidän hemoglobiininsa on yli 12 g/dl (120 g/l), seerumin transferriniisaturaatio yli 50 % tai ferritiini yli 800 ng/ml (800 µg/l) (ks. kohta 4.4).

Potilaiden tila pitää arvioida uudelleen vähintään kuukausi Rienso-kuurin lopettamisen jälkeen, ja arvioon tulisi kuulua veriarvojen ja veren rautaparametrien laboratoriomääritykset.

Hoidon uusiminen

Jotta tavoiteltu hemoglobiiniarvo säilyttäisiin, Rienso-hoito voidaan uusia sen jälkeen, kun potilaan tila on arvioitu uudelleen ja hänellä on vahvistettu olevan raudanpuute. Ylläpito-hoidossa ja potilaan tilan seurannassa pitää noudattaa voimassa olevia hoitosuosituksia (esim. Revised European Best Practice Guidelines).

Pediatriset potilaat

Rienso-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tämän vuoksi Rienso-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmä – hemodialyysipotilaat

Rienso-valmistetta saa antaa hemodialyysipotilaille vasta, kun verenpaine on vakiintunut ja potilas on ollut hemodialyysissä vähintään yhden tunnin ajan.

Maksan vajaatoiminta

Rienso-valmisteen käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole erityisesti tutkittu; kliinistä kokemusta on vain 8 potilaasta. Parenteraalista rautaa saa antaa maksan toimintahäiriötä sairastaville potilaille ainoastaan huolellisen riski-/hyötyarvion jälkeen. Annostusta ei tarvitse muuttaa taulukon 1 suosituksista.

Antotapa

Laskimoinfuusiona.

Rienso annetaan 50–250 millilitrassa steriiliä 0,9 % NaCl-liuosta tai steriiliä 5 % glukoosiliuosta vähintään 15 min pituisena infuusiona (ks. kohdat 6.3 ja 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Rienso-valmisteen käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, Rienso-valmisteele tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Anamneesissa mikä tahansa lääkeaineallergia, myös yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmisteeille.
- Näyttö rautaylimäärästä.

- Anemia, joka ei johdu raudanpuutteesta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyssreaktiot

Parenteraalisesti annostellut rautavalmisteet saattavat aiheuttaa yliherkkyyssreaktioita, mukaan luettuna vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio.

Yliherkkyyssreaktioita on myös ilmoitettu aiempien parenteraalisten rautayhdistelmien rutiininomaisten annosten jälkeen.

Riski on suurempi potilailla, joilla tiedetään olevan allergioita, mukaan luettuina lääkeallergiat ja potilaat joilla on ollut vakava astma, ekseema tai muu atooppinen allergia (ks. kohta 4.3).

Parenteraalisiin rautayhdistelmiin liittyy myös suurentunut yliherkkyyssreaktoriski potilailla, joilla on immunologinen sairaus tai tulehdustila (kuten systeeminen lupus erythematosus tai nivelreuma).

Rienso-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Potilaita on seurattava tarkoin yliherkkyyssreaktioiden oireiden ja löydösten varalta kunkin Rienso-infuusion aikana ja vielä vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen. Myös verenpainetta ja syketiheyttä on seurattava. Lisäksi potilaan on oltava makuuasennossa tai puoli-istuvassa asennossa infuusion ajan ja vielä vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen.

Jos yliherkkyyssreaktioita tai merkkejä intoleranssista havaitaan valmisteen antamisen aikana, hoito on keskeytettävä välittömästi. Sydän- ja hengitysjärjestelmän elvytykseen tarvittavien laitteiden ja akuuttien anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden hoitamiseen tarvittavan välineistön on oltava saatavilla, mukaan luettuna injisoitava adrenaliiniliuos, jonka vahvuus on 1:1000. Lisähoitoa antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla annetaan tarpeen mukaan.

Rienso-valmisteen markkinoilletulon jälkeen on havaittu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita yliherkkyyssreaktioita. Kliiniseen kuvaan on kuulunut anafylaksiatyyppisiä reaktioita, jotka ilmenevät sydämenpysähdyksenä / verenkierron ja hengityksen lamaantumisenä, kliinisesti merkittävänä hypotensiona, pyörtymisenä ja reagoimattomuutena (ks. kohta 4.8).

lääkäillä potilailla (> 65-vuotiailla) tai sellaisilla potilailla, joilla on useita samanaikaisia sairauksia, ilmenevä vakava yliherkkyyssreaktio voi johtaa vakavampiin lopputuloksiin.

Hypotensio

Kliinisesti merkittävää hypotensiota on raportoitu vakavana haittavaikutuksena. Hypotensio voi seurata Rienso-valmisteen antoa ilman yliherkkyysoireita tai niiden kanssa (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava hypotension merkkien ja oireiden varalta kunkin Rienso-annoksen antamisen jälkeen.

Rautavlimäärä

Rienso-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on rautavlimäärä. Rienso-valmistetta ei saa antaa potilaille, jos heidän hemoglobiininsa on yli 12 g/dl (120 g/l), seerumin transferrinisaturaatio yli 50 % tai ferritiini yli 800 ng/ml (800 µg/l) (ks. kohta 4.2).

Immunologinen sairaus tai infektio

Parenteraalista rautaa tulee käyttää varoen immunologisten sairauksien tai akuuttien tai kroonisten infektioiden yhteydessä. Rienso-valmisteen antamista ei suositella potilaille, joilla on bakteremia.

Hoidon uusiminen / pitkäkestoinen käyttö

Rienso-hoidon uusimisesta on olemassa vain vähän kliinistä tutkimustietoa, ja toistuvasta, pitkäkestoisesta hoidosta ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa. Katso kohdasta 5.1 tiedot valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.

Etanoli- ja natriumpitoisuus

Lääkevalmiste sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg 17 ml:n injektiopulloa kohden. Lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia 17 ml:n injektiopulloa kohden, eli se on periaatteessa ”natriumiton”.

Magneettikuvaus (MRI)

Rienso-valmisteen anto voi vaikuttaa tilapäisesti magneettikuvauksen avulla tehtävään diagnosointiin. Suunnitellut magneettikuvaukset tulee tehdä ennen Rienso-valmisteen antoa.

Valmisteen vaikutus verisuonten magneettikuviin kestää noin 1–2 vuorokautta, kun taas sen vaikutus kudosten diagnostisessa kuvantamisessa voi kestää jopa 6 kuukautta.

Magneettikuvia voidaan tulkita aikaisemmin, jos kuvien tulkitsija on tietoinen aiemmin annetusta Rienso-valmisteesta tai jos käytetään T1- tai protonipainotettuja magneettipulssijaksoja.

Rienso ei häiritse röntgenkuvausta, tietokonetomografiaa (TT), positroniemissiotomografiaa (PET), yksifotoniemissiotomografiaa (SPECT), ultraäänitutkimusta tai isotooppikuvausta.

Vaikutus serologisiin tutkimuksiin

Jos Rienso-valmisteen antamisesta on 24 tuntia tai alle, laboratoriomäärityksissä voidaan määrittää seerumin rautapitoisuus ja rautaan sitoutuneen transferrinin pitoisuus liian suureksi mittaamalla mukaan myös Rienso-kompleksin rauta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia eri lääkeaineiden välillä ei ole tehty. Kuten muidenkin parenteraalisten rautavalmisteiden käytön yhteydessä, suun kautta annettavan raudan imeytyminen heikkenee samanaikaisesti annettuna.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja raskaus

Rienso-valmisteesta ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö vaatii ensin huolellisen riski/hyöty-arvion, eikä Rienso-valmistetta pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ilmenevää raudanpuutetta voidaan usein hoitaa suun kautta annettavalla Rienso-valmisteella. Mikäli hoidosta saatava hyöty arvioidaan äidille ja sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi, suositellaan tämän hoidon rajoittamista raskauden toiseen ja kolmanteen kolmannekseen.

Rienso-valmistetta ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille, jos he eivät käytä riittävää ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Rienso ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet Rienso-valmisteen erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai Rienso-hoito. On otettava huomioon rintaruokinnasta lapselle saatavat hyödyt ja hoidosta äidille saatavat hyödyt.

Hedelmällisyys

Aikuisilla rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa

tutkimuksessa havaittiin sukukypsyys- tai suvunjakamiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia F1-sukupolvessa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rienso-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla ilmenee huimausta, sekavuutta tai heikotusta Rienso-valmisteen annon jälkeen, potilaan ei tule ajaa tai käyttää koneita, ennen kuin oireet ovat hävinneet.

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn käsitteleviä tutkimuksia ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 1 562 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta, haittavaikutuksia havaittiin 7,9 %:lla Rienso-valmistetta saaneista potilaista; 0,2 % haittavaikutuksista pidettiin vakavina.

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ruoansulatuskanavan oireet (ripuli, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu), päänsärky, huimaus ja hypotensio. Näitä kaikkia ilmeni alle 2,5 %:lla potilaista. Vakavat yliherkkyys- tai hypotensioreaktiot ovat melko harvinaisia (alle yhdellä sadasta potilaasta), ja kliinisissä tutkimuksissa niitä raportoitiin 0,2 %:lla (3/1 562) Rienso-valmistetta saaneista kroonista munuaistautia sairastavista potilaista. Yhtä näistä kolmesta tapauksesta kuvattiin myös anafylaktoidisena reaktiona.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on esitetty kaikki haittavaikutukset, joita havaittiin kliinisen tutkimuksen aikana 1 562:lla kroonista munuaistautia sairastavalla potilaalla, jotka saivat yhteensä kaksi 510 mg:n Rienso-injektiota 2–8 vuorokauden välein sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmenneet haittavaikutukset.

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

ELINJÄRJESTELMÄLUOKITUS	YLEINEN (≥1/100, <1/10)	MELKO HARVAINEN (≥1/1 000, <1/100)	HARVAINAINEN (≥1/10 000, <1/1 000)	YLEISYYS TUNTEMATON (KOSKA SAATAVISSA OLEVA TIETO EI RIITÄ ARVIOINTIIN)
Veri ja imukudos			Eosinofilia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys mukaan lukien anafylaksia*		Hengenvaaralliset analylaktiset/ anafylaktoidiset reaktiot*
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahalun väheneminen Ruokahalun lisääntyminen	Dehydraatio Kihti Hyperkalemia	
Hermosto		Huimaus Makuhäiriö Päänsärky Uneliaisuus Ihon polttelu	Parestesia	Pyörtyminen Reagoimattomuus Tajunnan menetys

ELINJÄRJEST ELMÄLUOKIT US	YLEINEN (≥1/100, <1/10)	MELKO HARVINAINEN (≥1/1 000, <1/100)	HARVINAINEN N (≥1/10 000, <1/1 000)	YLEISYYS TUNTEMATON (KOSKA SAATAVISSA OLEVA TIETO EI RIITÄ ARVIOINTIIN)
Silmät			Kyynelvuodon lisääntyminen Sumentunut näkö	
Sydän				Takykardia/ rytmihäiriöt Sydämenpysähdys Verenkierron ja hengityksen pysähdys Sydäninfarkti Syanoosi Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio (hypotensio, verenpaineen aleneminen) Punoitus (punoitus, kuumat aallot) Hypertensio (hypertensio, hypertension paheneminen)		Vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dyspnea	Nenäverenvuoto	Bronkospasmi Yskä Hyperventilaatio Hypoksia Kurkunpään turvotus Nielun turvotus Hengityspysähdys Hengitysvajaus Kurkun ärsytys Puristava tunne kurkussa Hengityksen vinkuminen
Ruoansulatuselim istö		Ripuli Ummetus Pahoinvointi Vatsakipu (vatsan turvotus, ylävatsakipu, vatsavaivat) Oksentelu Ulosteen värjäytyminen	Suun kuivuus Ylävatsavaivat Glossodynia	Huulien turvotus Kielen turvotus

ELINJÄRJEST ELMÄLUOKIT US	YLEINEN (≥1/100, <1/10)	MELKO HARVINAINEN (≥1/1 000, <1/100)	HARVINAINEN N (≥1/10 000, <1/1 000)	YLEISYYS TUNTEMATON (KOSKA SAATAVISSA OLEVA TIETO EI RIITÄ ARVIOINTIIN)
Maksa ja sappi			Epänormaali maksan toiminta	
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma (ihottuma, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, urtikaria) Kutina (yleistynyt kutina) Mustelmat Hikoilu (hyperhidroosi, yöhikoilu) Ihon hyperpigmentaatio Ihoreaktio		Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihas-/nivelkipu tai -jäykkyys (nivelkipu, lihaskipu, lihasheikkous, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys) Selkäkipu Lihasspasmit		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot (infuusio-/injektiokohdan mustelmat, kipu, reaktiot, turvotus, lämmöntunne, verenvuoto, ärsytys, ihottuma)	Väsymys (astenia, väsymys) Rintakipu (vaivat rinnan alueella, rintakipu) Vilunväreet Kuume (kuumuuden tunne, kuume)		Injektiokohdan värjäytyminen Injektiokohdan kutina
Tutkimukset		Seerumin ferritiinipitoisuuden suureneminen	Verensokeripitoisuuden pieneneminen	Pulssin puuttuminen Happisaturaation pieneneminen
Vammat ja myrkytykset		Kontuusio		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia, joita esiintyi ≥ 2 :lla Rienso-hoitoa saaneella potilaalla, olivat hypotensio, infuusio- ja injektio- kohdan turvotus, suurentuneet seerumin ferritiinipitoisuudet, rintakipu, ripuli, huimaus, mustelmat, kutina, krooninen munuaisten vajaatoiminta ja urtikaria.

*Rienso-valmisteen markkinoilletulon jälkeen on havaittu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita yliherkkyyksireaktioita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu tietoa Rienso-valmisteen yliannostuksesta ihmisillä. Myyntiintulon jälkeen muutama potilas on saanut Rienso-valmistetta yliannostuksen, joka on vaihdellut 1 g:sta vuorokaudessa 2,5 g:aan 21 vuorokauden aikana. Vain yksi lievä ihottumatapaus havaittiin. Rienso-valmisteen liiallinen anto voi johtaa raudan kerääntymiseen rautavarastoihin, mikä voi johtaa hemosideroosiin.

Varastoraudan laboratorioparametrien, kuten seerumin ferritiinin ja transferrinisaturaation, säännöllinen seuranta mahdollistaa rautakertymän toteamisen. Jos kuitenkin Rienso-valmisteen antamisesta on 24 tuntia tai alle, seerumin rautapitoisuuksien tulkinnassa on oltava varovainen, sillä laboratoriomääritykset voivat määrittää seerumin rautapitoisuuden ja rautaan sitoutuneen transferrinipitoisuuden liian suureksi mittaamalla myös Rienso-valmisteen raudan. Katso tietoja rautaylimäärästä kohdasta 4.4 ja annostusohjeet kohdasta 4.2.

Yliannostusta on tarvittaessa hoidettava rautaa kelaavalla aineella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ei vielä määritetty ATC-koodi: ei vielä määritetty

Vaikutusmekanismi

Rienso on kolloidinen rauta-hiilihydraattikompleksi. Se sisältää rautaoksidipartikkeleja, jotka koostuvat rautaoksidiytimeistä ja sitä ympäröivästä polyglukoosi-sorbitoli-karboksimetyylieetterikuoresta. Kuori eristää bioaktiivisen raudan plasmakomponenteista, kunnes rauta-hiilihydraattikompleksi pääsee maksan, pernan ja luuytimen retikuloendoteliaalijärjestelmän makrofageihin. Rauta vapautuu sitten solunsisäisesti rauta-hiilihydraattikomplekseista makrofagien rakkuloissa. Rauta siirtyy sitten joko solunsisäiseen rautavarastoon (esim. ferritiini) tai plasman transferriniin, joka kuljettaa sen punasoluihin muodostamaan solukkoa ja sieltä hemoglobiiniin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Rienso-valmisteen (1,02 gramman kumulatiivinen annos) turvallisuutta ja tehoa kroonista munuaistautia sairastavien raudanpuuteanemiatilaiden raudanpuutoksen hoidossa arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset 1, 2 ja 3). Kunkin tutkimuksen kontrolloidun vaiheen ensisijaiset tehotulokset päivän 35 kohdalla on esitetty taulukossa 3. Tämä käsittää hemoglobiinin (Hb, g/dl), transferrinisaturaation (TrFesat, %) ja ferritiinin (ng/ml) lähtötilanteen arvon ja niiden keskimääräisen muutoksen päivän 35 kohdalla sekä niiden potilaiden osuuden, joilla ilmeni hemoglobiinivaste päivän 35 kohdalla (määritellään niiden potilaiden osuutena, joiden Hb suureni vähintään 1,0 g/dl) kussakin tutkimuksen 1, 2 ja 3 hoitoryhmässä.

Taulukko 3: Yhteenveto tehoa mittaavista päätetapahtumista päivän 35 kohdalla (ITT-populaatio)

Päätetapahtuma	Tutkimus 1 Krooninen munuaistauti, ei dialyysihoitoa		Tutkimus 2 Krooninen munuaistauti, ei dialyysihoitoa		Tutkimus 3 Krooninen munuaistauti, hemodialyysihoito	
	Rienso n = 226	Oraalinen rauta n = 77	Rienso n = 228	Oraalinen rauta n = 76	Rienso n = 114	Oraalinen rauta n = 116
Lähtötilanteen Hb (keskiarvo ± SD, g/dl)	9,9 ± 0,8	9,9 ± 0,7	10,0 ± 0,7	10,0 ± 0,8	10,6 ± 0,7	10,7 ± 0,6
Hb:n muutos lähtötilanteesta päivän 35 kohdalla (keskiarvo ± SD, g/dl)	1,2* ± 1,3	0,5 ± 1,0	0,8* ± 1,2	0,2 ± 1,0	1,0* ± 1,1	0,5 ± 1,1
Hb-vasteen saaneiden osuus (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
Lähtötilanteen Trfesar (keskiarvo ± SD, %)	9,8 ± 5,4	10,4 ± 5,2	11,3 ± 6,1	10,1 ± 5,5	15,7 ± 7,2	15,9 ± 6,3
Trfesar:n muutos lähtötilanteesta päivän 35 kohdalla (keskiarvo ± SD, %)	9,2 ± 9,4	0,3 ± 4,7	9,8 ± 9,2	1,3 ± 6,4	6,4 ± 12,6	0,6 ± 8,3
Lähtötilanteen ferritiini (keskiarvo ± SD, ng/ml)	123,7 ± 125,4	146,2 ± 136,3	146,1 ± 173,6	143,5 ± 144,9	340,5 ± 159,1	357,6 ± 171,7
Ferritiinin muutos lähtötilanteesta päivän 35 kohdalla (keskiarvo ± SD, ng/ml)	300,7 ± 214,9	0,3 ± 82,0	381,7 ± 278,6	6,9 ± 60,1	233,9 ± 207,0	-59,2 ± 106,2

* $p \leq 0,001$ ensisijaiselle tehoa mittaavalle päätetapahtumalle

Hb = hemoglobiini; Trfesar = transferrinisaturaatio; SD = standardipoikkeama

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa kroonista munuaistautia ja raudanpuuteanemiaa sairastavat potilaat satunnaistettiin saamaan Rienso-hoitoa tai suun kautta otettavaa rautavalmistetta. Rienso-valmiste annettiin kahtena 510 mg:n laskimonsisäisenä injektiona (injektiot annettiin 2–8 vuorokauden välein) ja suun kautta otettavaa rautavalmistetta (ferrofumaraatti) otettiin 21 vrk:n ajan päivittäisen kokonaisannoksen ollessa 200 mg elementaarirautaa. Tutkimuksen tärkeimpänä päätetapahtumana oli hemoglobiinin muutos lähtötilanteesta päivän 35 kohdalla. Tutkimuksiin 1 ja 2 otettiin mukaan kroonista munuaistautia sairastavia potilaita, jotka eivät tarvinneet dialyysiä, ja tutkimukseen 3 otettiin mukaan sellaisia potilaita, jotka kävivät hemodialyysissä.

Tutkimuksessa 1 potilaiden keski-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 23–95 vuotta); 60 % oli naisia; 65 % oli valkoihoisia, 32 % mustaihoisia ja 2 % muita. Rienso-ryhmän potilaista 42 % ja suun kautta otettavaa rautaa saaneiden ryhmän potilaista 44 % käytti erytropoiesia stimuloivia aineita (ESA) lähtötilanteessa.

Tutkimuksessa 2 potilaiden keski-ikä oli 65 vuotta (vaihteluväli 31–96 vuotta); 61 % oli naisia; 58 % oli valkoihoisia, 35 % mustaihoisia ja 7 % muita. Rienso-ryhmän potilaista 36 % ja suun kautta otettavaa rautaa saaneiden ryhmän potilaista 43 % käytti ESA-valmistetta lähtötilanteessa.

Tutkimuksessa 3 potilaiden keski-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli 24–87 vuotta); 43 % oli naisia; 34 % oli valkoihoisia, 59 % mustaihoisia ja 7 % muita. Kaikki potilaat käyttivät ESA-valmistetta lähtötilanteessa.

Kunkin faasin 3 tutkimuksen kontrolloidun vaiheen suorittamisen jälkeen raudanpuutteesta ja anemiasta kärsiviä potilaita voitiin tarvittaessa hoitaa uudestaan ja heille voitiin antaa vielä kaksi 510 mg:n laskimonsisäistä Rienso-injektiota, jolloin kumulatiivinen kokonaisannos oli yhteensä 2,04 g. Kaikkiaan 69 potilasta sai kumulatiivisen kokonaisannoksen 2,04 g. Tämän Rienso-valmisteen uusinta-annoksen jälkeiset haittavaikutukset olivat luonteeltaan ja esiintyvyydeltään samankaltaisia kuin mitä havaittiin kahden ensimmäisen laskimonsisäisen injektion jälkeen.

Lumekontrolloidussa vaihtovuorotutkimuksessa 713 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta sai yhden 510 mg:n annoksen Rienso-valmistetta ja yhden lumevalmistetta. Näillä potilailla esiintyneet haittavaikutukset olivat luonteeltaan ja esiintyvyydeltään samankaltaisia kuin mitä havaittiin muissa kliinisissä tutkimuksissa.

Myyntiin tulon jälkeiset tiedot yhdysvaltalaisista dialyysiklinikoista

Retrospektiiviset havainnoivat tiedot kolmelta suurelta yhdysvaltalaiselta hemodialyysiklinikalta yhden vuoden ajalta sisälsivät tiedot yli 8 600 potilaan hoidosta ja yli 33 300 annetusta Rienso-annoksesta; lähes 50 % potilaista sai uusinta-annoksen (4 annosta tai sitä enemmän). Keskimääräinen hemoglobiinipitoisuus suureni (0,5–0,9 g/dl) hoidon jälkeen ja vakiintui tasoon 11–11,7 g/dl kymmenen kuukauden aikana annoksen antamisen jälkeen; uusinta-annoksen antamisessa ei havaittu mitään uusia turvallisuusongelmia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rienso-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän raudanpuuteanemian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Rienso-valmisteen farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä henkilöillä ja hemodialyysia tarvitsevilla vaiheen 5D kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla. Rienso-valmisteen eliminaatio plasmasta on annosriippuvaista ja kapasiteetin rajoittamaa. Valmisteen puoliintumisaika ihmisillä on noin 16 tuntia. Rienso-valmisteen puhdistuma väheni suurempia annoksia käytettäessä. Jakautumistilavuus oli yhdenmukainen plasmatilavuuden kanssa. Havaittu keskimääräinen enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) ja loppuvaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) suurenevivat annoksen suurenemisen myötä. Arvioitu puhdistuma kahden 24 tunnin sisällä laskimonsisäisesti annetun 510 mg:n Rienso-annoksen jälkeen oli 69,1 ml/h ja arvioitu jakautumistilavuus oli 3,3 l. C_{max} oli 206 mikrog/ml ja enimmäispitoisuuden aika (t_{max}) oli 0,32 h. Infuusionopeus ei vaikuttanut Rienso-valmisteen farmakokineettisiin parametreihin. Rienso-valmisteen farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu sukupuolien välisiä eroja. Rienso ei poistu hemodialyysissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, paikallista sietokykyä ja immuunitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla tehdyssä 4 viikon kestoisessa toistuvien annosten toksisuustutkimuksessa havaittiin 26 viikkoa valmisteen käytön lopettamisen jälkeen maksamuutoksia (yksi- tai monipesäkkeistä verenvuotoa, hemorragista nekroosia, kroonista inflammaatiota ja/tai sapenijohdinten hyperplasiaa) naarailla (eri annosryhmien kumulatiivinen vastaava ihmisille annettu annos vastaa turvallisuuskerrointa 5,1, ja 10,5 vastaten kumulatiivista ihmisille annettavaa terapeutista annosta (2 x 510 mg rautaa) 60-kiloisella ihmisellä. Näitä vaikutuksia ei havaittu uroksilla tässä tutkimuksessa eikä rotilla tehdyssä 13 viikon kestoisessa toistuvien annosten toksisuustutkimuksessa (ei seuranta hoidon lopettamisen jälkeen). Kuten

kliinisistä tiedoista ilmenee, ei ole näyttöä siitä, että nämä naarasrotilla havaitut vaikutukset olisivat relevantteja ihmisten kannalta.

Rienso-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu rotilla, jotka saivat Rienso-valmistetta laskimoon. Annos oli enintään 18 mg Fe/kg/vrk (vastaava ihmisille annettu annos 2,9 mg Fe/kg/vrk).

Rienso-valmisteen anto rotille organogeneesin aikana emolle toksisella annoksella 100 mg Fe/kg/vrk pienensi sikiöpainoa.

Kanien organogeneesin aikana saamat Rienso-annokset pienensivät sikiöpainoa ja saivat aikaan ulkoisia ja/tai pehmytkudoksen epämuodostumia (vääriin kiertyvät tai koukistuneet etujalat ja vääriin kiertyvät takajalat, sisäinen hydrokefalia, aivojen puuttuminen, suulakihalkio ja pienikielisyys) käytettäessä suuria annoksia 45,3 mg Fe/kg/vrk (vastaava ihmisille annettu annos 14,6 mg Fe/kg/vrk), jotka aiheuttivat emolle vain minimaalista toksisuutta.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa rottien sukukypsyminen viivästyi koiraspennuilla käytettäessä suuria annoksia (60 mg Fe/kg/vrk [vastaava ihmisille annettu annos 9,7 mg Fe/kg/vrk]). Naaraspentujen keskisuuren (30 mg Fe/kg/vrk [vastaava ihmisille annettu annos 4,8 mg Fe/kg/vrk]) ja suuren (60 mg Fe/kg/vrk [vastaava ihmisille annettu annos 9,7 mg Fe/kg/vrk]) annoksen ryhmissä sukukypsyminen viivästyi ja kiimakierron häiriöitä havaittiin joillain naarailla. Kyky tuottaa jälkeläisiä (lisääntymiskyky) heikkeni suuren annoksen saaneilla koirilla ja keskisuuren ja suuren annoksen saaneilla naarailla huolimatta siitä, parittelivatko F1-polven koiraat F1-polven naaraiden kanssa vai F1-polven koiraat hoitamattomien naaraiden kanssa tai päinvastoin.

Rotilla tehdyssä imetystutkimuksessa Rienso-valmistetta tai Rienso-peräistä radioaktiivisuutta erittyi maitoon vain vähän sen jälkeen, kun imettäville rotille annettiin yksi laskimonsisäinen annos 100 mg Fe/kg (vastaava ihmisille annettu annos 16,1 mg Fe/kg, noin 2 kertaa ihmisille suositeltu 510 mg:n annos pinta-alan perusteella laskettuna) joko leimaamatonta, ⁵⁹Fe- tai ¹⁴C-leimattua valmistetta 10–11 päivän kuluttua synnytyksestä. Valmisteen huippupitoisuus ilmeni 8–24 tunnin kuluttua annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polyglukoosi-sorbitoli-karboksimetyylieetteri (PSC)

Mannitoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

48 kuukautta.

Kestoaika pakkauksen ensimmäisen avaamisen ja infuusiota varten laimentamisen jälkeen: kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilisuus on osoitettu 96 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen tuote tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä

välittömästi, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne saa ylittää 4 tuntia 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Rienso voidaan sekoittaa vain steriiliin 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuokseen tai steriiliin 5 % glukoosiliuokseen lopulliseen enimmäispitoisuuteen 2–8 mg rautaa/ml.

Muita laskimoon annettavia laimennusliuoksia ja lääkkeitä ei saa käyttää. Laimennusohjeet, ks. kohta 4.2.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle
Ei saa jäätyä

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

17 ml liuosta injektiopullossa (tyypin 1 lasi), jossa on tulppa (klorobutyylikumi) ja poimutettu alumiinisineti.

Saatavana 1, 2, 6 tai 10 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rienso-valmisteen anto

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Injektiopullot tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten tai vaurioiden varalta ennen antoa.

Rienso-valmiste annetaan laskimoinfuusiona uuteen tai olemassa olevaan laskimoyhteyteen.

Valmiste annetaan seuraavasti:

Hemodialyysipotilaat:

Valmisteen anto aloitetaan, kun verenpaine on vakiintunut ja potilas on ollut hemodialyysissä vähintään yhden tunnin ajan.

Kaikki potilaat:

- Rienso annetaan infuusiona seuraavasti:
 - 510 mg (yksi injektiopullo) laimennetaan 50–250 millilitraan steriiliä 0,9 % NaCl-liuosta tai steriiliä 5 % glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuutin pituisena infuusiona (pitoisuus 2–8 mg rautaa/ml).
- Potilaita on seurattava tarkoin yliherkkyysoireiden ja löydösten varalta kunkin Rienso-infuusion aikana ja vielä vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen. Myös verenpainetta ja syketiheyttä on seurattava. Lisäksi potilaan on oltava makuuasennossa tai puoli-istuvassa asennossa infuusion ajan ja vielä vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen.
- Yksi injektiopullollinen lääkettä annetaan infuusiona. Toinen injektiopullollinen annetaan infuusiona 2–8 vrk kuluttua, jos aiheellista.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10

2630 Taastrup
Tanska
Puh. +45 4677 1111
Faksi: +45 4675 6640

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.6.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Rajoitettu reseptilääke (ks. Liite I: Valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Rienso-valmisteen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan (MAH) on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja formaatista, mukaan lukien viestintävälineet, jakelumodaliteetit ja kaikki muut ohjelman aspektit.

Koulutusohjelman tarkoitus on korostaa yliherkkyyssreaktioiden riskejä ja varoituksia ja potilaiden valvontaa annon aikana ja sen jälkeen.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Rienso-valmiste on myynnissä, kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat, joiden odotetaan käyttävän Rienso-valmistetta, voivat saada käyttöönsä seuraavan koulutuspaketin tai se toimitetaan heille:

- terveydenhuollon ammattilaisen muistilista

- potilaskortti

Terveysthuollon ammattilaisen muistilistan tulee sisältää seuraavat viestit:

- Muistilistan tulee sisältää rastitettavat ruudut, joissa tarkistetaan ja dokumentoidaan seuraavat:
 - o asianmukaisen ympäristön vahvistaminen (häätelvytyslaitteet ovat käytettävissä) ennen ferumoksidin antoa
 - o potilaan soveltuvuus
 - o vasta-aiheet ja varoitukset
 - o annon kesto
 - o puoli-istuva asento annon aikana
 - o potilaiden valvonnan kesto aika annon jälkeen.

Potilaskortin tulee sisältää seuraavat oleelliset viestit:

- Tietoja, jotka koskevat vakavien, myös kuolemaan johtavien, yliherkkyyssuhteiden lisääntynyttä riskiä: vasta-aiheet, erityiset potilasryhmät (esim. raskaana olevat naiset, iäkkäät potilaat), varoitukset, yliherkkyyssuhteiden oireet, terveydenhuollon ammattilaisten suorittama valvonta 30 minuutin aikana annon jälkeen, myöhään ilmeneviä allergisia reaktioita koskeva varoitus.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Ehto	Pvm
Myyntiluvan haltijan on toteutettava myyntiluvan jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS), jotta yliherkkyyssuhteisiin liittyviä turvallisuusriskejä voidaan luonnehtia tarkemmin. Tutkimuksen tuloksia on reflektoitava myös seuraavaksi toimitettavassa päivityksessä RMP:ssä. Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava viimeistään:	31.7.2016
Myyntiluvan haltijan on suoritettava tutkimus, jossa tutkitaan yliherkkyyssuhteita, joka liittyy ferumoksidille altistumiseen, lääkevalmistekomitean kanssa sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti. Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava viimeistään:	31.10.2016

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kartonkipakkauksen etiketti (1, 2, 6 tai 10 injektiopulloa pakkauksessa)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rienso 30 mg/ml infuusioneste, liuos
Rauta ferumoksitolin muodossa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää 30 mg rautaa.
510 mg rautaa / 17 ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet :
Polyglukoosi-sorbitoli-karboksimetyylieetteri (PSC)
Mannitoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
1 injektiopullo
2 injektiopulloa
6 injektiopulloa
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO < LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rienso 30 mg/ml infuusioneste
Rauta ferumoksitolin muodossa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

510 mg / 17 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rienso 30 mg/ml infuusioneste, liuos Rauta ferumoksidolin muodossa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rienso on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Rienso-valmistetta
3. Miten Rienso annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rienso-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rienso on ja mihin sitä käytetään

Rienso on rautavalmiste, joka sisältää vaikuttavana aineena ferumoksidolia ja joka annetaan infuusiona laskimoon. Sitä käytetään varastoraudan puutteesta johtuvaan raudanpuuteanemian hoitoon aikuispotilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Rauta on tärkeä tekijä hemoglobiinin tuotannossa. Hemoglobiini on veren punasoluissa oleva molekyyli, joka mahdollistaa hapen kuljettamisen kaikkialle elimistöön. Kun elimistössä ei ole tarpeeksi rautaa, hemoglobiinin tuotanto estyy, mikä johtaa anemiaan (pieni hemoglobiinipitoisuus).

Rienso-hoidon tavoitteena on täydentää elimistön rautavarastoja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Rienso-valmistetta

Ennen kuin sinulle määrätään Rienso-valmistetta, lääkäri määrää verikokeen, jolla raudanpuuteanemia varmistetaan.

Sinulle ei saa antaa Rienso-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) valmisteelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aiempia lääkeaineallergioita tai jos sinulla on ollut vakavia allergisia (yliherkkyys) reaktiota muille injektiona annettaville rautavalmisteille.
- jos sinulla on rautaylimäärä (liian paljon rautaa elimistössä).
- jos anemiasi ei johdu raudanpuutteesta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin saat Rienso-valmistetta:

- jos sinulla on aiemmin ollut lääkeaineallergiaa

- jos sinulla on systeeminen lupus erythematosus
- jos sinulla on nivelreuma
- jos sinulla on vakava astma, ekseema tai muita allergioita.
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on immuunijärjestelmän ongelmia
- jos sinulla on tulehduksia, verenkiertoon levinneet tulehdukset mukaan lukien
- jos olet menossa magneettikuvaukseen (MRI), sillä lääkevalmiste voi häiritä kuvauksen tulkintaa. Samasta syystä puhu myös lääkärin tai röntgenhoitajan kanssa, jos sinulle on annettu Rienso-valmistetta viimeisten 6 kuukauden aikana ja magneettikuvaus järjestetään tämän jälkeen.

Rienso voi vaikuttaa veren rautatutkimusten tuloksiin.

Lapset ja nuoret

Rienso-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Rienso

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Raskaus

Rienso-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa. Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymiseen liittyvää myrkyllisyyttä. Jos olet raskaana, sinulle ei saa antaa Rienso-valmistetta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää ehkäisyä hoidon aikana.

Jos tulet raskaaksi hoidon aikana, kysy lääkäriltä neuvoa.

Lääkärisi päättää, annetaanko sinulle tätä lääkettä vai ei.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lääkevalmisteen vaikuttava aine mahdollisesti rintamaitoon. Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat Rienso-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut ihmiset voivat tuntea huimausta, sekavuutta tai heikkoutta hoidon saamisen jälkeen. Jos sinulle käy näin, älä aja autoa tai käytä koneita.

Rienso sisältää etanolia ja natriumia

Tämä lääke sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg 17 ml:n injektiopullon kohden.

Tämä lääke sisältää alle 23 mg natriumia 17 ml:n injektiopullon kohden, eli se on periaatteessa ”natriumiton”.

3. Miten Rienso annetaan

Lääkäri päättää painosi ja verikokeiden tulosten perusteella, kuinka paljon Rienso-valmistetta sinulle annetaan. Hoitosi voi olla 1 tai 2 injektiopullollista Rienso-valmistetta (510 mg / annos), ja annokset annetaan infuusiona eli tiputuksessa laskimoon. Kaksi injektiopullollista saavien potilaiden toinen annos infusoidaan 2–8 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Lääkäri päättää, tarvitaanko lisää Rienso-annoksia ja kuinka pitkään niitä annetaan. Hän myös seuraa verikokeiden tuloksia liiallisen rautakertymän välttämiseksi.

Lääkärisi tai sairaanhoitajasi antaa Rienso-valmistetta infuusiona laskimoon. Infuusio annetaan makuuasennossa, ja verenpainetta ja sydämen syketiheyttä seurataan. Rienso annetaan paikassa, jossa mahdollinen allerginen reaktio pystytään hoitamaan asianmukaisesti ja nopeasti.

Lääkärisi tai sairaanhoitajasi seuraa vointiasi tarkoin infuusion aikana ja vielä vähintään 30 minuutin ajan valmisteen jokaisen infuusion jälkeen. Jos vointisi alkaa tuntua huonolta, kerro asiasta heti lääkärille tai hoitajalle. He saattavat päättää lopettaa infuusion.

Jos käyt hemodialyysissä, Rienso saatetaan antaa dialyysin aikana 15 minuutin pituisena infuusiona.

Jos sinulle annetaan enemmän Rienso-valmistetta kuin pitäisi

Yliannostus voi aiheuttaa raudan kertymistä elimistöön. Lääkäri seuraa veren rautapitoisuutta liiallisen rautakertymän välttämiseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulla on jotain seuraavia **vakavan haittavaikutuksen** merkkejä tai oireita hoidon aikana tai pian sen jälkeen: ihottuma, kutina, (äkillinen) huimaus, heikotus, (lisääntyvä) turvotus, hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai mahdolliset muut oireet.

Joillakin potilailla nämä allergiset reaktiot voivat muuttua vakaviksi tai hengenvaarallisiksi (kutsutaan anafylaktisiksi reaktioiksi). Näihin reaktioihin voi liittyä sydämen ja verenkierron häiriöitä ja tajunnan menetystä, ja ne saattavat jopa johtaa kuolemaan. Jos olet yli 65-vuotias tai sinulla on perussairaus, kuten maksa- tai sydänsairaus, vakavien seurausten, kuolema mukaan lukien, riski voi olla suurempi vakavan allergisen reaktion jälkeen.

Lääkärit tuntevat nämä mahdolliset haittavaikutukset ja seuraavat tilaasi infuusion antamisen aikana ja vähintään 30 minuuttia infuusion jälkeen. Heillä on myös ensihoito saatavilla, jos sellaista tarvitaan.

Muut haittavaikutukset, joista pitää kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos ne muuttuvat vakaviksi:

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- verenvuoto, turvotus, mustelmat, kipu, ihottuma, ärsytys tai lämmöntunne infuusion-/pistoskohdassa.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta henkilöstä):

- huimaus
- alhainen verenpaine
- heikko tai väsynyt olo
- raukea tai unelias olo
- punoitus, kuumat aallot
- kuume, kuume
- hikoilu (myös yöhikoilu)
- vilunväreet
- korkea verenpaine (nopea verenpaineen kohoaminen)
- ihottuma, kutina, ihoalueen tai kynsien tummuminen, mustelmat, paukammat
- ihon polttelu
- hengästyneisyys
- ripuli
- ummetus
- vatsakipu/-vaivat

- vatsan pinkeys tai turvotus
- pahoinvointi, oksentelu
- ulosteen värjäytyminen
- makuaistin muutokset
- lisääntynyt tai vähentynyt ruokahalu
- lihasten/nivelten kipu, heikkous tai jäykkyys, lihaskouristukset
- päänsärky
- rintakipu / ahdistava tunne rinnassa
- selkäkipu
- verikokeiden tulosten (esim. rauta-arvojen) muutokset
- allergiset reaktiot, mukaan lukien vaikeat allergiset reaktiot (ks. kappale ”Vakavat haittavaikutukset”).

Harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta henkilöstä):

- poltteleva, pistelevä, puutunut tai kihelmöivä tunne iholla
- nestevaje
- vatsavaivat/ruuansulatushäiriöt
- nenäverenvuoto
- suun kuivuus
- kielen/suun poltteleva tai kihelmöivä tunne
- lisääntynyt kyyneleritys
- hämärtynyt näkö
- kihti
- verikokeiden poikkeavat tulokset (alentunut verensokeri, suurentunut kaliumpitoisuus, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, tiettyjen veren valkosolujen runsaus eli eosinofilia).

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia on raportoitu pian Rienso-valmisteen saamisen jälkeen:

- hengenvaaralliset tai kuolemaan johtavat allergiset reaktiot (anafylaktinen/anafylaktoidinen yliherkkyys)
- sydän- ja verisuonielimistön toimintaan liittyvät haittavaikutukset, kuten sydänkohtaus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämentykytykset, verisuonten laajentuminen, sykkeen muutokset, kuten heikko syke / sykettä ei tunnu, sydän lakkaa lyömästä, sydän ja hengitys lamaantuvat, ihon ja/tai limakalvojen sinertyminen veren hapenpuutteen takia (syanoosi)
- pyörtyminen / tajunnan menetys / reagoimattomuus
- äkillinen ihon tai limakalvojen turvotus (angioedeema), ihottuma
- hengityksen vinkuminen (bronkospasmi), yskä, ylähengitysteiden turvotus, hengitysvaikeudet (hengitystiheyden muuttuminen), hengityskyvyttömyys
- kurkun ärsytys, kurkun puristava tunne, huulten turpoaminen, kielen turpoaminen
- pistoskohdan värjäytyminen, pistoskohdan kutina ja värjäytyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rienso-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäättyä.

Ennen valmisteen antamista injektiopullot pitää tarkistaa vaurioiden tai valmisteen laadun huonontumisen varalta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rienso sisältää

- Vaikuttava aine on rauta ferumoksitolina 30 mg/ml.
- 1 ml infuusionestettä sisältää 30 mg rautaa ferumoksitolina.
- 17 ml infuusionestettä sisältää 510 mg rautaa ferumoksitolin muodossa.
- Muut aineet ovat mannitoli, polyglukoosi-sorbitoli-karboksimetyylieetteri (PSC), natriumhydroksidi (pH:n säätöön), kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rienso on mustaa tai punertavan ruskeaa infuusionestettä.

Rienso on pakattu lasiseen injektiopulloon, joka sisältää 17 ml liuosta.

Rienso-valmistetta on saatavana 1, 2, 6 tai 10 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Tanska

Puh. +45 4677 1111

Faksi: +45 4675 6640

Valmistaja:

Takeda Italia S.p.A.

Via Crosa, 86

28065 Cerano (NO)

Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille (ks. kohta 3):

Rienso-valmisteen anto

Rienso-valmistetta saa antaa vain siinä tapauksessa, että käytettävissä on välittömästi henkilökuntaa, joka on koulutettu arvioimaan ja hoitamaan anafylaktisia reaktioita.

Rienso-valmiste annetaan laskimoinfuusiona uuteen tai olemassa olevaan laskimoyhteyteen.

Valmiste annetaan seuraavasti:

Hemodialyysipotilaat:

Valmisteen anto aloitetaan, kun verenpaine on vakiintunut ja potilas on ollut hemodialyysissä vähintään yhden tunnin ajan.

Kaikki potilaat:

- Rienso annetaan infuusiona seuraavasti:
 - 510 mg (yksi injektiopullo) laimennetaan 50–250 millilitraan steriiliä 0,9 % NaCl-liuosta tai steriiliä 5 % glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuutin pituisena infuusiona (pitoisuus 2–8 mg rautaa/ml).
- Potilaita on seurattava huolellisesti yliherkkyysoireiden ja löydösten varalta kunkin Rienso-infuusion aikana ja vielä vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen. Myös verenpainetta ja syketiheyttä on seurattava. Lisäksi potilaan on oltava makuuasennossa tai puoli-istuvassa asennossa infuusion ajan ja vielä vähintään 30 minuutin ajan sen jälkeen.
- Yksi injektiopullollinen lääkettä annetaan infuusiona. Toinen injektiopullollinen annetaan infuusiona 2–8 vrk kuluttua, jos aiheellista
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Yhteensopimattomuudet

- Rienso-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta seuraavassa mainittuja infuusionesteitä.
- Rienso voidaan sekoittaa vain steriiliin 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuokseen tai steriiliin 5 % glukoosiliuokseen lopulliseen enimmäispitoisuuteen 2–8 mg rautaa/ml.
- Muita laskimoon annettavia laimennusliuoksia ja lääkeaineita ei saa käyttää.

Yliannostus

- Yliannostusta on tarvittaessa hoidettava rautaa kelatoivalla aineella. Katso lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdasta 4.9.

Stabiliateetti ja säilytys

- Kestoaika – 48 kuukautta
- Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen ja infuusiolaimennuksen jälkeen: kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilisuus on osoitettu 96 tunnin ajan 25 °C:ssa.
- Mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen tuote tulee käyttää välittömästi ensimmäisen avaamisen jälkeen tai heti laimentamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne saa ylittää 4 tuntia 25 °C:ssa.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätää.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET SUOSITELLA MYYNTILUPIEN
EHTOJEN MUUTTAMISTA**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt Rienso-valmistetta koskevasta määräaikaisesta turvallisuuskatsauksesta (PSUR) PRAC:n päätelmät ovat seuraavat:

Yliherkkyysoireet

Kliinisten tutkimusten aikana on raportoitu kumulatiivisesti 21 yliherkkyysoiretausta (8 vakavaa, 13 ei vakavaa). Kumulatiivisesti, koska myyntiluvan saamisen jälkeen nykyisen PSUR:n tietojen lukitushetken (data lock-point, DLP) saakka kaikkiaan 527 raportoitua markkinoille tulon jälkeistä yliherkkyysoiretausta, joista yli 50 % oli vakavia, mukaan lukien hengenvaaralliset allergiset reaktiot (264 vakavaa, 263 ei vakavaa). Kumulatiivisesti on raportoitu kaikkiaan 42 kuolemaan johtanutta tapausta. Niistä 29 liittyi yliherkkyysoireisiin. Markkinoille tulon jälkeisen raportoinnin luontaiset rajoitukset huomioon ottaen voidaan laskea seuraavat raportointitiedot: 30. kesäkuuta 2014 mennessä yliherkkyyden markkinoille tulon jälkeinen kumulatiivinen kokonaisraportointiaste, perustuen määrään 2 g henkilöä kohti vuodessa, on $527/266\,914 \times 100 = 0,20\%$. Tämän PSUR:n kattavana aikana on raportoitu 45 uutta yliherkkyysoiretausta: 24 vakavaa, mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut tapaus, joka jo on raportoitu osana aikaisempaa PSUR:ia viime hetken tietona, ja 21 ei vakavaa tapausta.

Tämän PSUR:n DLP:n jälkeen on raportoitu vielä 6 muuta kuolemaan johtanutta tapausta, jotka koskivat yliherkkyysoiretausta ferumoksidolille. Myyntiluvan haltija sisällytti kaksi näistä raporteista viime hetken tietona tähän PSUR:iin. Muut neljä tapausta raportoitiin sen jälkeen kun tämä PSUR toimitettiin arvioitavaksi. Kaikki kuusi kuolemaan johtanutta yliherkkyysoiretausta raportoitiin Yhdysvalloissa ja niissä oli osallisina iäkkäitä potilaita (> 65-vuotiaita), joilla oli samanaikaisesti esiintyviä sairauksia. Yhdellä potilaalla oli ennestään lääkeaineallergia. Näistä 6 tapauksesta 5:ssä ferumoksidi annettiin laskimoon (joko nopeana tai hitaana infuusiona), jäljelle jäävässä tapauksessa antotapaa ei tiedetä.

On huomattava, että 28:ssä 35:stä kuolemaan johtaneesta tapauksesta yliherkkyysoireet ilmenivät iäkkäillä potilailla (> 65-vuotiailla). Ei ole olemassa näyttöä siitä, että yliherkkyysoireiden riski sinänsä on suurentunut iäkkäillä potilailla, näillä potilailla on kuitenkin lisääntynyt komplikaatoriski.

Ottaen huomioon raportoitujen yliherkkyysoiretaustojen (vakavat, ei vakavat) kumulatiivisen määrän, 35 kuolemaan johtanutta tapausta mukaan lukien, PRAC harkitsi uusia lisätoimenpiteitä riskien minimoimiseksi, niiden lisäksi, jotka oli jo otettu käyttöön osana aikaisempaa PSUR:ia, ja suosittelee, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisätään varoitus, joka koskee yliherkkyysoireiden lopputuloksen vakavuutta yli 65-vuotiailla potilailla tai potilailla, joilla on samanaikaisesti esiintyviä sairauksia.

Magneettikuvauksen (MRI) häiriöt

Tähän saakka ei ole saatu mitään spontaaneja, markkinoille tulon jälkeisiä raportteja MRI-häiriöistä. Myyntiluvan haltija on sisällyttänyt tähän PSUR:iin lisäkirjallisuuskatsauksen, jossa tunnistetaan 9 asiaankuuluvaa julkaisua, joissa käsitellään ferumoksidolia ja magneettikuvausta. On julkaistu neljä tapausraporttia, joissa kuvataan ferumoksidolin supraparamagneettisia vaikutuksia magneettikuvaukseen ja painotettiin sitä, että radiologien on tärkeää tietää, onko potilas saanut hiljattain ferumoksidolia. Rajallisen tapausraporttien määrän perusteella ferumoksidolin vaikutus magneettikuvien tulkintaan, sen ainutlaatuisesta kiderakenteesta johtuen, on ilmeisesti enimmäkseen havaittavissa ensimmäisten muutamien viikkojen aikana annon jälkeen ja koe-eläintulosten perusteella katoaa 3 kuukauden sisällä. Myyntiluvan haltijan mielipide on, että nykyinen EU:n valmisteyhteenvedo heijastaa tarkasti nykyistä kirjallisuutta ja antaa riittävästi ohjeita EU:n lääkäreille. Myyntiluvan haltija kuitenkin myöntää, että Rostoker ja Cohen suosittelevat vähintään 6 kuukauden väliaikaa ferumoksidolin viimeisimmän annostelun ja magneettikuvauksen välillä, he perustivat näkemyksensä Storeyn ym. julkaisemaan tutkimukseen, johon osallistui 6 tervettä vapaaehtoista. Näin ollen myyntiluvan haltija ehdotti osana tätä PSUR:ia, että valmisteyhteenvedon nykyistä varoitusta kohdassa 4.4 muutetaan heijastamaan sitä seikkaa, että magneettikuvauksen häiriöitä voi ilmetä korkeintaan 6 kuukauden ajan ferumoksidolin annon jälkeen. PRAC suostui tähän.

Näin ollen, ottaen huomioon saatavilla olevat yliherkkyyssreaktioita ja magneettikuvauksen (MRI) häiriöitä koskevat tiedot, PRAC totesi, että muutokset tuotetietoihin olivat aiheellisia.

Lääkevalmistekomitea hyväksyy PRAC:n tieteelliset johtopäätökset.

Myyntiluvan ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Rienso-valmistetta koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että ferumoksitolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on suotuisa edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan muuttamista.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa