

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIENSO 30 mg/ml, solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 30 mg de fer sous forme de ferumoxytol.
Chaque flacon de 17 ml de solution contient 510 mg de fer sous forme de ferumoxytol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.
Solution noire à brun-rougeâtre.
Osmolalité : 270-330 mosm/kg
pH : 6,5 à 8,0

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rienso est indiqué dans le traitement intraveineux de l'anémie ferriprive chez des patients adultes atteints d'une néphropathie chronique (NPC).

Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens de laboratoire appropriés (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Rienso doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant de tous les moyens nécessaires pour assurer une réanimation.

Les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité y compris contrôlés pour leur pression artérielle et leur pouls pendant et au moins 30 minutes après chaque perfusion de Rienso. De plus, les patients doivent être placés en position allongée ou semi-allongée pendant la perfusion et au moins durant les 30 minutes suivant la perfusion (voir rubrique 4.4).

Posologie

Schéma posologique

Le schéma posologique recommandé dépend des taux d'hémoglobine avant traitement et du poids corporel du patient, comme indiqué dans le Tableau 1.

Chaque dose de 510 mg est administrée en perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes. Chez les patients recevant deux doses, la seconde perfusion de 510 mg doit être effectuée 2 à 8 jours plus tard selon le tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique recommandé pour l'administration de Rienso

Hémoglobine	Quantité totale de Rienso à administrer mg de fer (nombre de flacons)	
	Poids corporel ≤50 kg	Poids corporel >50 kg
>10-12 g/dl	510 mg de fer (1 flacon)	2 × 510 mg de fer (2 flacons)
≤10 g/dl	2 × 510 mg de fer (2 flacons)	2 × 510 mg de fer (2 flacons)

La dose maximum est de 1 020 mg (2 flacons), et les deux doses de Rienso ne doivent pas être administrées au même moment.

Rienso ne doit pas être administré aux patients chez qui le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl, le coefficient de saturation de la transferrine (TSAT) supérieur à 50% ou le taux de ferritine supérieur à 800 ng/ml (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être réévalués au moins un mois après la fin d'un cycle de Rienso, et cette réévaluation doit inclure une détermination des paramètres hématologiques et des taux sanguins de fer.

Traitement d'entretien

Pour maintenir le taux d'hémoglobine le second traitement par Rienso peut être administré après que le patient ait été réévalué et que le diagnostic d'anémie ferriprive ait été confirmé. Pour le traitement d'entretien et la surveillance du patient les recommandations en vigueur (c'est-à-dire les Bonnes pratiques européennes révisées) doivent être suivies.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rienso chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. C'est pourquoi Rienso ne doit pas être administré chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 5.1).

Population particulière – patients sous hémodialyse

Pour les patients sous hémodialyse, l'administration de Rienso doit être effectuée après stabilisation de la pression artérielle et après une heure au moins d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Rienso n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des insuffisants hépatiques, et l'expérience clinique porte sur 8 patients seulement. En cas de dysfonction hépatique, une administration parentérale de fer doit être effectuée uniquement après évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Aucune adaptation du schéma posologique indiqué au Tableau 1 n'est recommandée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse en perfusion.

Rienso doit être administré en perfusion dans 50-250 ml de chlorure de sodium à 0,9% stérile ou de glucose à 5% stérile pendant au moins 15 minutes (voir rubriques 6.3 et 6.6).

4.3 Contre-indications

Rienso est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active, à Rienso ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Patients ayant des antécédents connus d'allergie médicamenteuse y compris une hypersensibilité à tout autre fer administré par voie parentérale
- Signes indicateurs d'une surcharge en fer
- Anémie autre que ferriprive

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale auparavant, sans effet indésirable.

Ce risque est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères (voir rubrique 4.3).

Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

Rienso doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité y compris le contrôle de la pression artérielle et du pouls pendant et au moins 30 minutes après chaque perfusion de Rienso. De plus, les patients doivent être placés en position allongée ou semi-allongée pendant la perfusion et au moins durant les 30 minutes suivantes.

Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté. La prise en charge d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardio-respiratoire incluant l'adrénaline injectable (1 :1 000). Un traitement par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

Des réactions d'hypersensibilité fatales ou mettant en jeu le pronostic vital ont été observées avec Rienso depuis la commercialisation. Le tableau clinique comprenait des réactions de type anaphylactique se manifestant par un arrêt cardiaque/cardiorespiratoire, une hypotension cliniquement significative, une syncope et une absence de réaction (voir rubrique 4.8).

Une réaction d'hypersensibilité grave qui surviendrait chez les patients âgés (> 65 ans) ou les patients avec plusieurs comorbidités, est susceptible d'évoluer de façon plus sévère.

Hypotension

Une hypotension cliniquement significative a été rapportée parmi les effets indésirables sévères. Une hypotension accompagnée ou non de signes d'hypersensibilité peut survenir après l'administration de Rienso (voir rubrique 4.8).

Une surveillance des signes et symptômes d'hypotension s'impose après chaque administration de Rienso.

Surcharge en fer

Rienso ne doit donc pas être administré aux patients présentant une surcharge en fer. Rienso ne doit pas être administré aux patients dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl, le coefficient de saturation de la transferrine sérique (TSAT) supérieur à 50 % ou le taux de ferritine supérieur à 800 ng/ml. (Voir rubrique 4.2)

Maladie immunologique ou infection

Le fer en administration parentérale doit être utilisé avec prudence en cas de maladie immunologique ou d'infection aiguë ou chronique. Il est déconseillé d'administrer Rienso à des patients qui présentent une bactériémie évolutive.

Traitement d'entretien / utilisation à long terme

Des données cliniques limitées sont disponibles concernant le second traitement par Rienso, et aucune donnée clinique n'est disponible concernant les traitements à long terme. Pour des informations sur l'expérience après commercialisation voir rubrique 5.1.

Teneur en éthanol et en sodium

Ce médicament contient une faible quantité d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par flacon de 17 ml. Ce médicament contient moins de 23 mg de sodium par flacon de 17 ml, c.-à-d. une teneur faible en sodium.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'administration de Rienso peut temporairement affecter les performances diagnostiques de l'IRM. Tout examen par IRM programmé doit être réalisé avant l'administration de Rienso.

L'effet sur l'IRM vasculaire dure approximativement 1-2 jours, tandis que l'imagerie diagnostique de tissus peut être affectée pendant 6 mois au maximum.

L'interprétation des clichés d'IRM pourra être effectuée plus rapidement si les lecteurs sont informés du fait que le patient a récemment reçu Rienso ou en utilisant des séquences d'impulsions pondérées en T1 ou en densité de protons.

Rienso n'interfère pas sur la radiographie aux rayons X, la tomographie assistée par ordinateur (CT), la tomographie par émission de positrons (PET), la tomographie par émission monophotonique (SPECT) ou l'imagerie médicale ultrasonique ou nucléaire.

Interactions avec les dosages sanguins

S'ils sont réalisés dans les 24 heures qui suivent l'administration de Rienso, les dosages en laboratoire peuvent surestimer les taux sériques de fer et les taux de fer lié à la transferrine, car le fer présent dans le complexe Rienso sera également mesuré.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Comme avec toutes les préparations martiales parentérales, l'absorption du fer oral est diminuée en cas d'administration concomitante.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer et grossesse

Il n'existe pas d'étude rigoureuse et contrôlée de Rienso chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation de Rienso pendant la grossesse ; celui-ci ne devra être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue (voir rubrique 4.4).

Dans bien des cas, l'anémie par carence martiale durant le premier trimestre de grossesse peut être traitée par une préparation de fer orale. Lorsque le bénéfice d'un traitement par Rienso est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

Rienso n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Allaitement

On ignore si Rienso est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles indiquent que Rienso est excrété dans le lait chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être écarté.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Rienso en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou les capacités générales de reproduction n'a été noté chez le rat adulte (voir rubrique 5.3). Une étude du développement prénatal et postnatal menée chez le rat a mis en évidence des effets indésirables sur la maturation sexuelle et sur l'aptitude à produire une portée chez les animaux de la génération F1 (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rienso peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui développent des symptômes tels qu'un état vertigineux, une confusion ou un étourdissement après avoir reçu Rienso doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que ces symptômes se soient dissipés.

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans des essais cliniques portant sur 1 562 sujets atteints d'une néphropathie chronique (NPC), 7,9 % des patients sous Rienso ont présenté des effets indésirables qui ont été considérés comme graves dans 0,2 % des cas.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, nausées et vomissements), des céphalées, un état vertigineux et une hypotension, qui ont chacun été rapportés chez moins de 2,5 % des patients. Les réactions d'hypersensibilité ou réactions hypotensives graves sont peu fréquentes (moins de 1 cas pour 100 patients) et elles ont affecté 0,2 % (3/1 562) des sujets atteints d'une NPC qui ont reçu Rienso durant les études cliniques. Dans un de ces trois cas, la réaction a également été qualifiée d'anaphylactoïde.

Tableau répertoriant les effets indésirables

Le Tableau 2 dresse la liste de tous les effets indésirables signalés dans les études cliniques menées chez 1 562 sujets atteints d'une NPC traités par Rienso sous la forme de deux injections de 510 mg à un intervalle de 2 à 8 jours et durant l'expérience après commercialisation.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés durant les études cliniques et à la pharmacovigilance

CLASSES DE SYSTEMES D'ORGANES	FREQUENT (>1/100, <1/10)	PEU FREQUENT (≥1/1 000, <1/100)	RARE (≥1/10 000, <1/1 000)	FREQUENCE INDETERMINEE (NE PEUT ETRE ESTIMEE SUR LA BASE DES DONNEES DISPONIBLES)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Eosinophilie	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité incluant réactions anaphylactoïdes*		Réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Baisse de l'appétit Augmentation de l'appétit	Déshydratation Goutte Hyperkaliémie	
Affections du système nerveux		Etat vertigineux Dysgueusie Céphalées Somnolence Sensation de brûlure	Paresthésie	Syncope Absence de réaction, Perte de conscience
Affections oculaires			Augmentation de la sécrétion et de l'écoulement de larmes Vision trouble	
Affections cardiaques				Tachycardie/ Arythmie, Arrêt cardiaque Arrêt cardiorespiratoire Infarctus du myocarde Cyanose Insuffisance cardiaque congestive
Affections vasculaires		Hypotension (hypotension, baisse de la pression sanguine) Bouffées vasomotrices (bouffées de chaleurs) Hypertension (hypertension, hypertension accélérée)		Vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Epistaxis	Bronchospasme Toux Hyperventilation Hypoxie Œdème laryngé Œdème pharyngé Arrêt respiratoire Insuffisance respiratoire Irritation de la gorge Gêne pharyngée Respiration sifflante

CLASSES DE SYSTEMES D'ORGANES	FREQUENT (>1/100, <1/10)	PEU FREQUENT (≥1/1 000, <1/100)	RARE (≥1/10 000, <1/1 000)	FREQUENCE INDETERMINEE (NE PEUT ETRE ESTIMEE SUR LA BASE DES DONNEES DISPONIBLES)
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Constipation Nausées Douleur abdominale (distension abdominale, douleur abdominale haute, gêne gastrique) Vomissements Décoloration des selles	Sécheresse de la bouche Dyspepsie Glossodynie	Gonflement des lèvres Gonflement de la langue
Affections hépatobiliaires			Fonction hépatique anormale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption (éruption, éruption généralisée, éruption prurigineuse, urticaire) Prurit (prurit généralisé) Ecchymoses Sueurs (hyperhidrose, sueurs nocturnes) Hyperpigmentation cutanée Réaction cutanée		Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur ou raideur des muscles et articulations (arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique) Dorsalgie Spasmes musculaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (ecchymoses, douleur, réaction, gonflement, sensation de chaleur, hémorragie, irritation, rash au site de perfusion et d'injection).	Fatigue (asthénie, fatigue) Douleur thoracique (gêne thoracique, douleur thoracique) Frissons Fièvre (Sensation de chaleur, pyrexie)		Décoloration au site d'injection Prurit au site d'injection
Investigations		Augmentation des taux sériques de ferritine	Baisse de la glycémie	Absence de pouls Baisse de la saturation en oxygène
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion		

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques, les effets indésirables nécessitant une interruption de traitement rapportés chez ≥ 2 patients sous Rienso sont été les suivants : hypotension, gonflement au site d'injection, augmentation des taux sériques de ferritine, douleur thoracique, diarrhée, état vertigineux, ecchymoses, prurit, insuffisance rénale chronique et urticaire.

* Des réactions d'hypersensibilité fatales ou mettant en jeu le pronostic vital ont été observées avec Rienso depuis la commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée issue des essais cliniques n'est disponible en ce qui concerne un surdosage par Rienso chez l'homme. Des cas de surdosage ont été signalés à la pharmacovigilance lors de l'exposition de patients à Rienso à des doses allant de 1 g en 1 jour à 2,5 g sur 21 jours. Seul un cas d'éruption cutanée mineure a été rapporté. Une administration excessive de Rienso peut entraîner une accumulation de fer aux sites de stockage, conduisant potentiellement à une hémosidérose.

La surveillance périodique de paramètres de laboratoire liés au stockage du fer, par exemple des taux sériques de ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine, permet d'identifier une accumulation de fer. Toutefois, la prudence s'impose quant à l'interprétation des résultats de dosages des taux sériques de fer réalisés dans les 24 heures qui suivent l'administration de Rienso. Dans cette situation en effet, les taux sériques de fer et les taux de fer lié à la transferrine risquent d'être surestimés, car le fer présent dans le complexe Rienso sera également mesuré. Se reporter au paragraphe Surcharge en fer de la rubrique 4.4 ; voir rubrique 4.2 pour le schéma posologique recommandé.

Si nécessaire, la prise en charge d'un surdosage fera intervenir l'utilisation d'un agent chélateur du fer.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribué Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Rienso est un complexe fer colloïdal-glucide. Il comprend des particules d'oxyde de fer composées d'un noyau d'oxyde de fer enrobé dans une tunique de carboxyméthyléther de polyglucose-sorbitol. La tunique isole le fer bioactif et le protège des composants du plasma jusqu'à ce que le complexe fer-glucide pénètre dans les macrophages du système réticuloendothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Le fer est ensuite libéré à partir du complexe fer-glucide dans des vésicules des macrophages du compartiment intracellulaire. Ensuite, soit le fer entre dans un pool de stockage intracellulaire (par ex. sous forme ferritine), soit il est transporté aux cellules précurseurs érythroïdes via la transferrine plasmatique pour être incorporé dans l'hémoglobine.

Efficacité et sécurité cliniques

Trois études cliniques ouvertes, randomisées et contrôlées (Etudes 1, 2 et 3) ont examiné la sécurité et l'efficacité de Rienso (dose cumulative de 1,02 g) utilisé dans le traitement d'une carence martiale chez des patients atteints d'une NPC et d'une anémie ferriprive. Le Tableau 3 résume les principaux

résultats d'efficacité obtenus au Jour 35 de la phase contrôlée de chacune de ces études. Ces résultats comprennent les valeurs de départ et les variations moyennes mesurées au Jour 35 pour les paramètres suivants : hémoglobine (Hb, g/dl), coefficient de saturation de la transferrine (TSAT, %) et taux de ferritine (ng/ml), ainsi que la proportion de sujets répondeurs au traitement, c'est-à-dire chez qui une réponse de l'hémoglobine a été mise en évidence au Jour 35 (définie comme la proportion de sujets chez qui le taux d'Hb a augmenté de 1,0 g/dl au moins) dans chacun des groupes de traitement des Etudes 1, 2 et 3.

Tableau 3 : Résumé des critères d'évaluation de l'efficacité au Jour 35 (Population en intention de traiter)

Critère d'évaluation	Etude 1 NPC, non dialysés		Etude 2 NPC, non dialysés		Etude 3 NPC, sous hémodialyse	
	Rienso n = 226	Fer oral n = 77	Rienso n = 228	Fer oral n = 76	Rienso n = 114	Fer oral n = 116
Taux d'Hb initial (moyenne ± ET, 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
Variation moyenne du taux d'Hb au Jour 35 par rapport au taux initial (moyenne ± ET, 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
Proportion de sujets avec réponse de l'Hb (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
TSAT initial (moyenne ± ET, %)	9,8 ± 5,4	10,4 ± 5,2	11,3 ± 6,1	10,1 ± 5,5	15,7 ± 7,2	15,9 ± 6,3
Variation moyenne du TSAT au Jour 35 par rapport au coefficient initial (moyenne ± ET, %)	9,2 ± 9,4	0,3 ± 4,7	9,8 ± 9,2	1,3 ± 6,4	6,4 ± 12,6	0,6 ± 8,3
Taux de ferritine initial (moyenne ± ET, 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
Variation moyenne du taux de ferritine au Jour 35 par rapport au taux initial (moyenne ± ET, 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

* $p \leq 0,001$ pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité

Hb = hémoglobine ; TSAT = coefficient de saturation de la transferrine ; ET = écart type

Dans ces trois études, des patients atteints d'une NPC et d'une anémie ferriprive ont été randomisés de façon à recevoir Rienso ou une préparation orale de fer. Rienso a été administré sous la forme de deux injections intraveineuses de 510 mg (à un intervalle allant de 2 à 8 jours), et la préparation orale de fer (fumarate ferreux) a été administrée à une dose quotidienne totale de 200 mg de fer élément pendant 21 jours. Les principaux critères d'évaluation étaient la variation des taux d'hémoglobine au Jour 35 par rapport à ceux initiaux. Les Etudes 1 et 2 ont porté sur des patients atteints d'une NPC ne nécessitant pas de dialyse, tandis que les sujets recrutés dans l'Etude 3 étaient sous hémodialyse.

Dans l'Etude 1, l'âge moyen des patients était de 66 ans (extrêmes : 23 - 95) ; 60% des patients étaient des femmes, 65 % étaient caucasiens, 32% étaient noirs et 2% étaient d'une autre race. A leur

admission dans l'étude, 42 % et 44 %, respectivement, des patients des groupes sous Rienso et sous fer oral recevaient des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE).

Dans l'Etude 2, l'âge moyen des patients était de 65 ans (extrêmes : 31 - 96) ; 61% des patients étaient des femmes, 58% étaient caucasiens, 35% étaient noirs et 7% étaient d'une autre race. A leur admission dans l'étude, 36 % et 43 %, respectivement, des patients des groupes sous Rienso et sous fer oral recevaient des ASE.

Dans l'Etude 3, l'âge moyen des patients était de 60 ans (extrêmes : 24 - 87) ; 43% étaient des femmes, 34% étaient caucasiens, 59% étaient noirs et 7% étaient d'une autre race. Tous les patients recevaient des ASE à leur admission dans l'étude.

Après avoir terminé la phase contrôlée de chacun de ces essais de Phase 3, les patients qui présentaient une carence martiale et une anémie ont eu le choix d'être traités à nouveau et de recevoir Rienso sous la forme de deux injections intraveineuses additionnelles de 510 mg, soit une dose cumulative totale de 2,04 g. Dans l'ensemble, 69 patients ont reçu une dose cumulative totale de 2,04 g. Les effets indésirables rapportés avec Rienso en administrations répétées ont été similaires en termes de nature et de fréquence à ceux observés après les deux premières injections intraveineuses.

Dans un essai croisé contrôlé par placebo, 713 patients atteints d'une NPC ont reçu une dose unique de Rienso à 510 mg ou un placebo. Les effets indésirables rapportés chez ces patients ont été similaires en termes de nature et de fréquence à ceux observés dans les autres essais cliniques.

Données après commercialisation obtenues dans des cliniques de dialyse des Etats-Unis

Des données observationnelles rétrospectives ont été obtenues dans trois grandes cliniques d'hémodialyse des Etats-Unis sur une période de 1 an chez plus de 8 600 patients, faisant intervenir l'administration de plus de 33 300 doses de Rienso ; près de 50 % des patients ont été exposés à un traitement itératif par 4 doses ou plus. Les taux moyens d'hémoglobine ont augmenté (0,5 - 0,9 g/dl) et se sont stabilisés à environ 11-11,7 g/dl au cours des 10 mois qui ont suivi le traitement ; aucun signe d'intolérance nouveau n'a été identifié après des administrations répétées.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rienso dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication autorisée, c'est-à-dire le traitement de l'anémie ferriprive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comportement pharmacocinétique (PK) de Rienso a été examiné chez des sujets sains et chez des patients atteints d'une NPC au stade 5D sous hémodialyse. L'élimination plasmatique de Rienso a été proportionnelle à la dose et saturable, et la demi-vie a été de 16 heures environ chez l'homme. La clairance (CL) a diminué avec l'augmentation de la dose de Rienso. Le volume de distribution (Vd) a coïncidé avec le volume plasmatique, et la concentration plasmatique maximum moyenne (C_{max}) et la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) ont augmenté avec la dose. Les valeurs de CL et de Vd après deux doses de 510 mg de Rienso administrées par voie intraveineuse en l'espace de 24 heures ont été estimées à 69,1 ml/h et 3,3 l, respectivement. La C_{max} et le délai du pic de concentration plasmatique (T_{max}) ont été de 206 µg/ml et de 0,32 h, respectivement. La vitesse d'administration n'a pas eu d'influence sur les paramètres PK de Rienso. Aucune différence selon le sexe n'a été observée en ce qui concerne les paramètres PK de ce composé. Rienso n'est pas éliminé par hémodialyse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de tolérance locale et d'immunotoxicité n'ont

pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans une étude de toxicité de 4 semaines à doses répétées chez le rat après une récupération de 26 semaines, des troubles hépatiques (hémorragie focale ou multifocale, nécrose hémorragique, inflammation chronique, et/ou hyperplasie des canaux biliaires) ont été observés chez la femelle (la dose humaine équivalente cumulée (HED) des groupes doses est comparée avec un facteur de sécurité de 5,1 et de 10,5 à la dose thérapeutique humaine cumulée (2 x 510 mg de Fe) chez un homme de 60 kg). De tels effets n'ont pas été observés chez les mâles durant les études de toxicité de 13 semaines à doses répétées (sans récupération). Au vu des données cliniques il n'y a aucune preuve que ces effets observés chez la femelle soient pertinents chez l'homme.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été effectuée.

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou les capacités générales de reproduction n'a été observé dans une étude menée chez des rats traités par Rienso en intraveineuse (IV) à des doses allant jusqu'à 18 mg de Fe/kg/jour (dose équivalente chez l'homme : 2,9 mg de Fe/kg/jour).

Chez le rat, l'administration de Rienso à une dose toxique chez la mère (100 mg de Fe/kg/jour) durant l'organogenèse a provoqué une diminution du poids des fœtus.

Chez le lapin, l'administration de Rienso durant l'organogenèse a entraîné une diminution du poids des fœtus et des malformations externes et/ou des tissus mous (malrotation ou flexion des membres avant et malrotation des membres arrière, hydrocéphalie interne, anencéphalie, fente palatine et microglossie), à la dose élevée de 45,3 mg de Fe/kg/jour pendant 14 jours (HED : 14,6 mg de Fe/kg/jour), une dose qui induit uniquement une toxicité maternelle minimale.

Dans une étude relative au développement prénatal et postnatal chez le rat, la maturation sexuelle a été retardée chez les ratons mâles à la dose élevée de 60 mg de Fe/kg/jour (HED: 9,7 mg de Fe/kg/jour). Chez les ratons femelles des groupes de doses intermédiaire et élevée de 30 mg de Fe/kg/jour et de 60 mg de Fe/kg/jour, respectivement (HED: 4,8 mg de Fe/kg/jour et 9,7 mg de Fe/kg/jour, respectivement), la maturation sexuelle a été retardée et une perturbation du cycle œstral a été observée chez certains animaux. L'aptitude à produire une portée (capacité reproductive) a été diminuée chez les mâles traités à la dose élevée et chez les femelles traitées à la dose intermédiaire ou élevée ; que les mâles de génération F1 aient été, soit accouplés à des femelles de génération F1, soit à des femelles qui n'avaient pas été exposés au composé, et vice versa.

Dans une étude sur l'allaitement chez le rat, une dose IV unique de 100 mg de Fe/kg (HED : 16,1 mg de Fe/kg, ce qui correspond approximativement à 2 fois la dose de 510 mg recommandée en clinique exprimée en mg/m²) sous forme de Rienso non marqué ou marqué au ⁵⁹Fe ou au ¹⁴C a été administrée 10-11 jours après la parturition. Les résultats ont indiqué que l'excrétion dans le lait de Rienso ou de la radioactivité dérivée du composé est minimale et atteint son maximum 8 à 24 heures après l'administration.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carboxyméthyléther de polyglucose-sorbitol (PSC)
Mannitol
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après première ouverture et après dilution pour la perfusion :

La stabilité chimique et physique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 4 jours à 25°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après ouverture et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Rienso ne doit être mélangé qu'avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml stérile (0,9%) ou du glucose à 5% stérile jusqu'à une concentration finale de 2-8 mg de fer par ml.

Aucune autre solution de dilution intraveineuse ou agent thérapeutique ne doit être utilisé. Pour les instructions concernant la dilution, voir la rubrique 4.2.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

17 ml de solution en flacon (verre de type I) fermé par un bouchon (caoutchouc chlorobutylé) et scellé par une capsule sertie en aluminium.

Boîtes de 1, 2, 6 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Administration de Rienso

Les flacons sont à usage unique.

Avant l'administration, les flacons doivent être inspectés visuellement pour vérifier qu'ils ne sont pas endommagés et que la solution est exempte de toutes particules.

Rienso doit être administré en perfusion intraveineuse à un nouveau site d'accès veineux ou un déjà en place.

L'administration doit être effectuée comme suit :

Patients sous hémodialyse :

L'administration doit être effectuée après stabilisation de la pression artérielle et après une heure au moins d'hémodialyse.

Pour tous les patients:

- Administrer Rienso en perfusion comme suit :
 - 510 mg (un flacon) dilué dans 50-250 ml de chlorure de sodium à 0,9% stérile ou de glucose à 5% stérile administrés pendant au moins 15 minutes (concentration de 2-8 mg de fer par ml).
- Les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité y compris le contrôle de la pression artérielle et du pouls pendant et au moins 30 minutes après chaque perfusion de Rienso. De plus, les patients doivent être placés en position allongée ou semi-allongée pendant la perfusion et au moins durant les 30 minutes suivantes.
- Administrer un flacon unique en perfusion. Un second flacon doit être administré en perfusion deux à huit jours plus tard si indiqué.

- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 Juin 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Avant toute utilisation de Rienso dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme éducationnel, notamment des supports de communication, des modalités de diffusion et de tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le programme éducationnel vise à souligner les risques et mises en garde sur les réactions d'hypersensibilité et la nécessité du suivi des patients pendant et après l'administration.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel Rienso est commercialisé, le programme éducationnel suivant est accessible ou fourni à tous les professionnels de santé et patients/soignants susceptibles d'utiliser Rienso :

- Checklist du professionnel de santé
- Carte d'alerte du patient

La checklist du professionnel de santé doit contenir les messages suivants :

- La checklist doit être dotée de cases à cocher pour vérifier et documenter les éléments suivants :
 - Confirmation du cadre approprié (disponibilité de matériel de réanimation d'urgence) avant toute administration de ferumoxytol
 - Eligibilité du patient
 - Contre-indications et mises en garde
 - Durée d'administration
 - Position semi-allongée pendant l'administration
 - Durée du suivi des patients après l'administration.

La carte d'alerte du patient doit contenir les messages clés suivants :

- Informations relatives au risque accru de réactions d'hypersensibilité graves, y compris fatales : contre-indications, populations de patients spécifiques (par ex., femmes enceintes, patients âgés), mises en garde, symptômes de réactions d'hypersensibilité, suivi par des professionnels de santé pendant 30 minutes après l'administration, avertissement sur l'apparition tardive des réactions allergiques.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Condition	Date
Le titulaire de l'AMM doit conduire une étude de sécurité post-AMM pour caractériser davantage les problèmes de sécurité liés aux réactions d'hypersensibilité. L'étude devra également figurer dans la soumission du nouveau PGR ou du PGR mis à jour. Rapport final de l'étude le:	31 juillet 2016
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire une étude visant à examiner le mécanisme d'hypersensibilité associé à l'exposition au ferumoxytol, conformément à un protocole accepté par le CHMP. Rapport final de l'étude le :	31 octobre 2016

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette de la boîte (boîtes de 1, 2, 6 ou 10 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIENSO 30 mg/ml, solution pour perfusion
Fer sous forme de ferumoxytol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 30 mg de fer
510 mg de fer / 17 ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Carboxyméthyléther de polyglucose-sorbitol (PSC)
Mannitol
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
1 flacon
2 flacons
6 flacons
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A administrer uniquement par voie intraveineuse.
Lire la notice avant l'utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RIENSO 30 mg/ml, solution pour perfusion
Fer sous forme de ferumoxytol
A administrer uniquement par voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT,

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

510 mg/17 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

RIENSO 30 mg/ml, solution pour perfusion

Fer sous forme de ferumoxytol

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est ce que Rienso et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Rienso
3. Comment Rienso est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rienso
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Rienso et dans quel cas est-il utilisé

Rienso est une préparation à base de fer qui contient le ferumoxytol comme substance active et qui est administré en perfusion dans une veine. Il est utilisé pour traiter l'anémie ferriprive résultant d'une insuffisance des réserves en fer chez des patients adultes chez qui la fonction rénale est altérée.

Le fer est un élément essentiel requis pour la formation de l'hémoglobine, une molécule des globules rouges qui est le principal transporteur de l'oxygène dans le sang. Si les taux de fer de l'organisme sont insuffisants, l'hémoglobine ne peut pas être formée et une anémie en résulte (taux faible d'hémoglobine).

Le but d'un traitement par Rienso est de recharger les réserves en fer de l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Rienso

Avant de vous prescrire Rienso, votre médecin réalisera un test sanguin pour vérifier que vous présentez une anémie ferriprive.

Ne recevez jamais Rienso :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au produit ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous avez des antécédents d'allergie médicamenteuse ou de réactions allergiques graves (hypersensibilité) à d'autres fers injectables.
- si vous présentez une surcharge en fer (une quantité de fer trop importante dans votre organisme).
- si l'anémie n'est pas due à une carence en fer.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Rienso:

- si vous avez des antécédents d'allergie médicamenteuse.
- si vous avez un lupus érythémateux systémique.
- si vous avez une polyarthrite rhumatoïde.
- si vous avez un asthme, un eczéma ou toute autre allergie sévères.
- si vous avez des problèmes avec votre foie.
- si vous avez des problèmes avec votre système immunitaire
- si vous avez une infection, y compris une infection qui s'est propagée à votre circulation sanguine.
- s'il est prévu que vous subissiez un examen par imagerie par résonance magnétique (scan IRM), car ce médicament peut interférer sur l'interprétation du scanner. Pour cette même raison, parlez également avec votre médecin ou au technicien en radiologie si vous avez reçu Rienso au cours des 6 derniers mois et qu'une IRM est ensuite prévue.

Rienso peut affecter l'interprétation des résultats des dosages des taux sanguins de fer.

Enfants et adolescents

Rienso ne doit pas être administré chez des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Rienso

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse

Rienso n'a pas été testé chez des femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Vous ne devez pas recevoir Rienso si vous êtes enceinte. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez de l'être, il est important que vous en informiez votre médecin.

Si vous êtes capable d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception durant le traitement.

Si vous devenez enceinte durant le traitement, vous devez demander conseil à votre médecin.

Votre médecin décidera si le traitement peut être poursuivi ou arrêté.

Allaitement

On ignore si la substance active de ce médicament est excrétée ou non dans le lait maternel. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir Rienso.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent présenter un état vertigineux, une confusion ou un étourdissement après avoir reçu le traitement. Si c'est votre cas, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser tout outil ou machine.

Rienso contient de l'éthanol et du sodium

Ce médicament contient une faible quantité d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par flacon de 17 ml. Ce médicament contient moins de 23 mg de sodium par flacon de 17 ml, c.-à-d. pratiquement sans sodium.

3. Comment Rienso est-il administré

Votre médecin déterminera la dose de Rienso appropriée dans votre cas en fonction de votre poids et des résultats de vos tests sanguins. Vous recevrez 1 ou 2 flacons de Rienso (de 510 mg chacun) en perfusion, et chaque dose sera perfusée directement dans une veine. Chez les patients recevant deux flacons, le second sera perfusé deux à huit jours après la première perfusion. Votre médecin décidera ensuite si des doses additionnelles de Rienso sont requises dans votre cas et pendant combien de temps. Votre suivi comprendra des analyses de sang pour éviter une accumulation de fer.

Votre médecin ou infirmier(ère) administrera Rienso en perfusion dans une veine. Vous serez allongé et votre pression artérielle de même que votre pouls seront contrôlés. Rienso sera administré dans un environnement où tout effet indésirable allergique peut être rapidement traité de manière appropriée.

Vous ferez l'objet d'une surveillance attentive pendant la perfusion et durant au moins 30 minutes après chaque perfusion de la part de votre médecin ou infirmier(ère). Vous devez avertir immédiatement le médecin ou l'infirmière si vous commencez à vous sentir mal. Ils pourront décider d'arrêter la perfusion.

Si vous êtes sous hémodialyse, il est possible que Rienso vous soit administré en perfusion de plus de 15 minutes durant une séance de dialyse.

Si vous avez reçu plus de Rienso que vous n'auriez dû

Un surdosage peut causer une accumulation de fer dans votre corps. Votre médecin surveillera vos taux de fer pour éviter toute accumulation.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Avertissez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous développez l'un des signes et symptômes suivants pendant le traitement ou peu après, car ils sont indicateurs d'**effets indésirables graves** :

éruption cutanée, démangeaisons, état vertigineux (soudain), étourdissement, gonflement (croissant), difficultés à respirer, respiration sifflante ou tout autre problème que vous pouvez avoir.

Chez certains patients ces réactions allergiques peuvent devenir sévères ou menacer le pronostic vital (connues comme réactions anaphylactiques). Ces réactions peuvent être associées à des complications cardiaques ou circulatoires, une perte de conscience et peuvent entraîner la mort. Si vous êtes âgé(e) de plus de 65 ans ou si vous souffrez d'une maladie sous-jacente, telle qu'une maladie hépatique ou cardiaque, le risque d'avoir des évolutions sévères, y compris un décès, après une réaction allergique grave est susceptible d'être plus élevé..

Les médecins savent que ces effets indésirables sont possibles et ils vous surveilleront durant la perfusion et pendant 30 minutes au moins après la perfusion. Des moyens de traitement d'urgence seront en outre à leur disposition si nécessaire.

Autres effets indésirables que vous devez mentionner à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère s'ils deviennent graves :

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter 1 patient sur 10)

- Saignement, gonflement, ecchymose, douleur, rash, irritation ou chaleur au site de perfusion.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter moins de 1 patient sur 100) :

- étourdissements
- baisse de la pression artérielle
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- sensation de léthargie ou de somnolence
- bouffée de chaleur, bouffées vasomotrices
- sensation de chaleur, fièvre

- sueurs (incluant sueurs nocturnes)
- frissons
- hypertension (augmentation soudaine de la pression du sang)
- éruption de la peau, démangeaisons, brunissement d'une zone de peau ou des ongles, ecchymoses, urticaire
- sensation de brûlure au niveau de la peau
- essoufflement
- diarrhée
- constipation
- douleur/gêne abdominale
- distension de l'estomac ou ballonnement
- nausées, vomissements
- décoloration des selles
- modifications du goût
- augmentation ou baisse de l'appétit
- douleur, faiblesse ou raideur musculaire/articulaire, spasmes musculaires
- maux de tête
- douleur/gêne thoracique
- mal de dos
- modifications des résultats d'analyses de sang (par ex. des paramètres liés au fer)
- réaction allergique sévère, réaction allergique (voir paragraphe « effets indésirables graves »)

Effets indésirables rares (pouvant affecter moins de 1 patient sur 1 000)

- sensation de brûlure, de piqûre, d'engourdissement ou de picotement au niveau de la peau
- déshydratation
- irritation de l'estomac/indigestion
- saignement de nez
- sécheresse de la bouche
- sensation de brûlure ou de picotement au niveau de la langue/bouche
- augmentation de la production et de l'écoulement de larmes
- vision floue
- goutte
- résultats anormaux à certaines analyses de sang (baisse des taux de glucose, augmentation des taux de potassium, fonction hépatique anormale, augmentation du taux d'un type de globules blancs, c.-à-d. éosinophilie)

Effets indésirables de fréquence inconnue (dont la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables graves qui suivent ont été rapportés peu après l'administration de Rienso :

- réactions allergiques (hypersensibilité anaphylactique/anaphylactoïde) menaçant le pronostic vital ou fatales
- complications cardio-vasculaires (affectant le cœur et les vaisseaux sanguins) telles que : crise cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, dilatation de vaisseaux sanguins, changements de la fréquence du pouls, y compris faiblesse/absence du pouls, arrêt des battements du cœur, arrêt du cœur et de la respiration, coloration bleue de la peau et/ou des muqueuses due à un manque d'oxygène dans le sang (cyanose)
- évanouissement/perte de conscience/absence de réaction
- gonflement soudain de la peau ou des muqueuses (œdème de Quincke), rash cutané
- respiration sifflante (bronchospasme), toux, gonflement des voies aériennes hautes, difficultés à respirer (changement de fréquence respiratoire), incapacité à respirer
- irritation de la gorge, sensation de boule dans la gorge, gonflement des lèvres, gonflement de la langue
- décoloration et/ou démangeaisons au point d'injection

Déclaration des effets indésirables

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si certains des effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin, votre pharmacien ou votre

infirmier/ère. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur l'innocuité du médicament.

5. Comment conserver Rienso ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Ne le congelez pas.

Avant l'administration, la personne chargée d'effectuer l'injection inspectera le flacon pour identifier tout signe de dommage ou de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Rienso ?

- La substance active est le fer sous forme de ferumoxytol à 30 mg/ml.
- 1 ml de solution pour perfusion contient 30 mg de fer sous forme de ferumoxytol.
- 17 ml de solution pour perfusion contiennent 510 mg de fer sous forme de ferumoxytol.
- Les autres composants sont: mannitol, carboxyméthyléther de polyglucose-sorbitol (PSC), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Rienso et contenu de l'emballage extérieur ?

Rienso se présente sous la forme d'une solution pour perfusion noire à brun-rougeâtre.
Rienso est fourni en flacons en verre contenant 17 ml de solution.
Rienso est disponible en boîtes de 1, 2, 6 ou 10 flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé (voir rubrique 3) :

Administration de Rienso

Rienso doit être administré uniquement si du personnel compétant pour évaluer et traiter des réactions anaphylactoïdes est immédiatement disponible.

Rienso doit être administré en perfusion intraveineuse à un nouveau site d'accès veineux ou un déjà en place.

L'administration doit être effectuée comme suit :

Patients sous hémodialyse :

L'administration doit être effectuée après stabilisation de la pression artérielle et après une heure au moins d'hémodialyse.

Pour tous les patients:

- Administrer Rienso en perfusion comme suit :
 - 510 mg (un flacon) dilué dans 50-250 ml de chlorure de sodium à 0,9% stérile ou de glucose à 5% stérile administrés pendant au moins 15 minutes (concentration de 2-8 mg de fer par ml).
- Les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité y compris le contrôle de la pression artérielle et du pouls pendant et au moins 30 minutes après chaque perfusion de Rienso. De plus, les patients doivent être placés en position allongée ou semi-allongée pendant la perfusion et au moins durant les 30 minutes suivantes.
- Administrer un flacon unique en perfusion. Un second flacon doit être administré en perfusion deux à huit jours plus tard si indiqué conformément au RCP.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Incompatibilité

- Rienso ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception des solutions pour perfusion mentionnés ci-dessous.
- Rienso ne doit être mélangé qu'avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) stérile ou du glucose à 5% stérile jusqu'à une concentration finale de 2-8 mg de fer par ml.
- Aucune autre solution de dilution intraveineuse ou agent thérapeutique ne doit être utilisé.

Surdosage

- Les surdosages doivent être traités, si nécessaire avec un agent chélateur du fer. Voir le RCP rubrique 4.9 pour plus d'informations.

Stabilité et conservation

- Durée de conservation : 4 ans
- Après première ouverture et après dilution pour la perfusion :
La stabilité chimique et physique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 4 jours à 25°C.
- Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après la première ouverture ou immédiatement après dilution. Sinon, les durées et conditions de conservation après ouverture sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures à 25°C.
- Conserver dans son emballage d'origine pour protéger de la lumière. Ne pas congeler.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS RECOMMANDANT LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le PSUR concernant Rienso, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes:

Réactions d'hypersensibilité

De façon cumulée, 21 cas d'hypersensibilité (8 graves, 13 non-graves) ont été rapportés pendant les essais cliniques. Depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché jusqu'à la date de verrouillage des données de l'actuel PSUR, un total cumulé de 527 cas post-commercialisation de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés dont plus de 50 % étaient graves, incluant des réactions allergiques menaçant le pronostic vital (264 cas graves, 263 non-graves). Au total, ont été rapportés 42 cas mortels de façon cumulée, dont 29 étaient associés à des réactions d'hypersensibilité. Dans les limites liées à la notification post-commercialisation, le taux de notification suivant peut être calculé : à la date du 30 juin 2014, le taux de notification post-commercialisation global cumulé de l'hypersensibilité, fondé sur 2 g par personne et par an, est de $527/266\ 914 \times 100 = 0,20\ %$. Au cours de la période couvrant le dernier PSUR, 45 nouveaux cas de réactions d'hypersensibilité ont été signalés : 24 graves, y compris un cas mortel déjà rapporté dans le cadre du PSUR précédent en tant qu'information de dernière minute et 21 cas non-graves.

Après le verrouillage des données du présent PSUR, 6 cas mortels supplémentaires de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés avec le ferumoxytol. Deux de ces rapports ont été inclus dans ce PSUR par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en tant qu'information de dernière minute. Les 4 autres cas ont été signalés après la soumission du présent PSUR en vue de son évaluation. L'ensemble des 6 cas mortels d'hypersensibilité ont été rapportés aux États-Unis et concernaient des patients âgés (> 65 ans) souffrant de comorbidités. L'un des patients avait des antécédents d'allergie médicamenteuse. Dans 5 de ces 6 cas, le ferumoxytol avait été administré par injection IV (IV directe rapide ou lente), le mode d'administration pour le cas restant n'étant pas connu.

Il convient de noter que 28 des 35 cas mortels de réactions d'hypersensibilité se sont produits chez des patients âgés (> 65 ans). Aucun élément de preuve ne permet d'affirmer que le risque de réactions d'hypersensibilité en tant que tel est accru chez les patients âgés, mais ces patients présentent un risque accru de complications.

Compte tenu du nombre cumulé de cas rapportés de réactions d'hypersensibilité (graves, non-graves), y compris les 35 cas mortels, le PRAC a envisagé la prise de nouvelles mesures de minimisation du risque en plus de celles déjà mises en œuvre dans le cadre du précédent PSUR et a recommandé l'ajout, dans la rubrique 4.4 du RCP, d'une mise en garde sur la sévérité de l'évolution de réactions d'hypersensibilité chez les patients de plus de 65 ans ou souffrant de comorbidités.

Interférence avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Aucun rapport issu de la notification spontanée post-commercialisation d'interférence avec l'IRM n'a été reçu à ce jour. Dans ce PSUR, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni une revue de la littérature dans lequel 9 publications pertinentes traitant du ferumoxytol et de l'IRM ont été identifiées. 4 observations décrivant les effets supraparamagnétiques du ferumoxytol sur l'imagerie RM ont été publiées. Ces comptes rendus insistent sur l'importance pour les radiologues de savoir qu'un patient avait récemment reçu du ferumoxytol. D'après un nombre limité d'observations, l'influence du ferumoxytol sur l'interprétation des IRM en raison de sa structure cristalline unique semble être principalement remarquée au cours des premières semaines suivant l'administration, les données relatives aux animaux montrant qu'elle se dissipe dans les 3 mois. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché estime que le RCP européen actuel reflète exactement la littérature actuelle et fournit les indications appropriées aux praticiens européens. Cependant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché reconnaît que Rostoker et Cohen recommandent de laisser passer un minimum de 6 mois après l'administration de ferumoxytol, délai fondé sur l'étude portant sur 6 volontaires sains publiée par Storey et al. Par conséquent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a proposé dans le cadre du présent PSUR de modifier la mise en garde actuelle de

la rubrique 4.4 du RCP afin d'indiquer que l'interférence avec l'IRM peut se produire jusqu'à 6 mois après l'administration du ferumoxytol, ce qui a été accepté par le PRAC.

C'est pourquoi, compte tenu des données disponibles sur les réactions d'hypersensibilité et l'interférence avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le PRAC a estimé que les modifications des informations « produit » sont justifiées.

Le CHMP accepte les conclusions scientifiques du PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à Rienso, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant la substance active ferumoxytol est favorable sous réserve des modifications proposées des informations « produit ».

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.

Ce médicament n'est plus autorisé