

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Rienso 30 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 30 mg željeza u obliku ferumoksitola.

Jedna bočica sa 17 ml otopine sadrži 510 mg željeza u obliku ferumoksitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Crna do crvenkasto-smeđa otopina

Osmolalnost: 270-330 mosm/kg

pH: 6,5 do 8,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rienso je indiciran za intravensko liječenje anemije zbog nedostatka željeza kod odraslih bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (KBB).

Dijagnoza nedostatka željeza mora se temeljiti na odgovarajućim laboratorijskim pretragama (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Rienso se smije primjenjivati samo kada je osoblje izučeno za procjenu i zbrinjavanje anafilaktičkih reakcija odmah na raspolaganju, u okruženju u kojem je dostupna puna oprema za reanimaciju.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti, uključujući praćenje krvnog tlaka i pulsa, tijekom i najmanje 30 minuta nakon svake infuzije lijeka Rienso. Osim toga, bolesnike treba postaviti u ležeći ili poluležeći položaj tijekom infuzije i najmanje 30 minuta nakon infuzije (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Tijek liječenja

Preporučeni tijek liječenja lijekom Rienso temelji se na vrijednosti hemoglobina prije liječenja i tjelesnoj težini bolesnika, kako je prikazano u tablici 1.

Svaka doza od 510 mg primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom najmanje 15 minuta. Kod bolesnika koji primaju dvije doze, drugu infuziju doze od 510 mg treba primjeniti 2 do 8 dana kasnije prema tablici 1.

Tablica 1: Preporučena tablica doziranja za primjenu lijeka Rienso

	Ukupna količina lijeka Rienso za primjenu mg željeza (broj boćica)	
Hemoglobin	≤ 50 kg tjelesne težine	> 50 kg tjelesne težine
> 10-12 g/dl	510 mg željeza (1 boćica)	2×510 mg željeza (2 boćice)
≤ 10 g/dl	2×510 mg željeza (2 boćice)	2×510 mg željeza (2 boćice)

Maksimalna doza je 1020 mg (2 boćice), a dvije doze lijeka Rienso ne smiju se primjeniti istovremeno.

Rienso se ne smije davati bolesnicima čija je vrijednost hemoglobina veća od 12 g/dl, kada je zasićenje transferina u serumu (TSAT) veće od 50% ili feritin veći od 800 ng/ml (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike treba ponovno procijeniti najmanje mjesec dana nakon završetka liječenja lijekom Rienso, uključujući i laboratorijske pretrage hematoloških parametara i parametara željeza u krvi.

Ponovno liječenje

Da bi se održala ciljna vrijednost hemoglobina, liječenje lijekom Rienso može se ponoviti nakon ponovne procjene bolesnika i potvrde da postoji manjak željeza. Tijekom terapije održavanja i praćenja bolesnika potrebno je slijediti preporuke važećih smjernica (npr. revidirane Europske smjernice za najbolju praksu; engl. Revised European Best Practice Guidelines).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rienso kod djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se Rienso ne smije primjenjivati u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina (vidjeti dio 5.1).

Posebna populacija – bolesnici na hemodializu

Kod bolesnika na hemodializi, Rienso treba primjeniti nakon što krvni tlak postane stabilan i bolesnik je proveo barem jedan sat na hemodializi.

Oštećenje jetre

Rienso nije posebno ispitana kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre; kliničko iskustvo ograničeno je na 8 bolesnika. Kod bolesnika s poremećajem funkcije jetre, parenteralno željezo smije se primjeniti samo nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi. Na temelju tablice 1 ne preporučuje se promjena doziranja.

Način primjene

Intravenska primjena infuzijom.

Rienso se mora primjeniti kao infuziju u 50-250 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida ili sterilne 5%-tne otopine glukoze tijekom najmanje 15 minuta (vidjeti dio 6.3 i 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Primjena lijeka Rienso kontraindicirana je u slučajevima:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar, na Rienso ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- poznate alergije na lijekove uključujući preosjetljivost na druge parenteralne pripravke željeza
- dokazanog preopterećenja željezom
- anemije koja nije prouzročena manjkom željeza

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Parenteralno primijenjeni pripravci željeza mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne i potencijalno smrtonosne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije. Reakcije preosjetljivosti također su zabilježene nakon prethodnih parenteralnih pripravaka kompleksa željeza koje su prošle bez ikakvih problema.

Rizik je povećan za bolesnike s poznatim alergijama, uključujući alergije na lijekove te bolesnike s anamnezom teške astme, ekcema i drugih atopijskih alergija (vidjeti dio 4.3).

Povećan je rizik i od reakcija preosjetljivosti na komplekse parenteralnog željeza kod bolesnika s imunološkim ili upalnim stanjima (npr. sistemski eritemski lupus, reumatoидni artritis).

Rienso se smije primjenjivati bolesnicima samo kada je osoblje izučeno za procjenu i djelovanje u slučaju pojave anafilaktičkih reakcija odmah na raspolažanju, u okruženju u kojem je dostupna puna oprema za reanimaciju. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti, uključujući praćenje krvnog tlaka i pulsa, tijekom i najmanje 30 minuta nakon svake infuzije lijeka Rienso. Osim toga, bolesnike treba postaviti u ležeći ili poluležeći položaj tijekom infuzije i najmanje 30 minuta nakon infuzije.

Ako se prilikom primjene pojave reakcije preosjetljivosti ili znakovi nepodnošljivosti lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti. Na raspolažanju uvijek treba stajati oprema za kardiorespiratornu reanimaciju, kao i oprema za liječenje akutnih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija, uključujući otopinu adrenalina u omjeru 1:1000 za injiciranje. Po potrebi, moguće je primijeniti i dodatno liječenje antihistaminicima i/ili kortikosteroidima.

Nakon stavljanja lijeka Rienso u promet uočene su smrtonosne i po život opasne reakcije preosjetljivosti. Kliničke manifestacije su uključivale je anafilaktički tip reakcija koje se očituju srčanim arestom/kardiorespiratornim arestom, klinički značajnom hipotenzijom, sinkopom i nereagiranjem na podražaje (vidjeti dio 4.8).

U starijih bolesnika (u dobi od > 65 godina) ili bolesnika s višestrukim komorbiditetom koji dobiju ozbiljnu reakciju preosjetljivosti, ishodi mogu biti teži.

Hipotenzija

Zabilježene su teške nuspojave klinički značajne hipotenzije. Hipotenzija može uslijediti nakon primjene lijeka Rienso sa ili bez popratnih znakova preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Nakon svake primjene lijeka Rienso, bolesnike treba pratiti zbog znakova i simptoma hipotenzije.

Preopterećenje željezom

Rienso se ne smije primjeniti na bolesnicima s preopterećenjem željezom. Rienso se ne smije dati bolesnicima čija je vrijednost hemoglobina veća od 12 g/dl, zasićenost serumskog transferina (TSAT) veća od 50% ili vrijednost feritina veća od 800 ng/ml (vidjeti dio 4.2).

Imunološka bolest ili infekcija

Parenteralno željezo treba primjenjivati s oprezom u slučajevima imunološke bolesti i akutne ili kronične infekcije. Ne preporučuje se primjenjivati Rienso bolesnicima s bakterijemijom.

Ponovno liječenje / dugotrajna primjena

Dostupni su ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja o ponovnom liječenju lijekom Rienso, a nema podataka iz kliničkih ispitivanja o ponavljanju dugotrajne primjene. Za informacije iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, vidjeti dio 5.1.

Sadržaj etanola i natrija

Ovaj lijek sadrži male količine etanola (alkohola), manje od 100 mg po bočici od 17 ml.

Ovaj lijek sadrži manje od 23 mg natrija po bočici od 17 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Oslikavanje magnetskom rezonancijom (MR)

Primjena lijeka Rienso može prolazno utjecati na dijagnostičke mogućnosti magnetske rezonancije (MR). Predviđene pretrage magnetskom rezonancijom treba napraviti prije primjene lijeka Rienso. Učinak na snimanje krvnih žila magnetskom rezonancijom traje približno 1-2 dana, dok dijagnostičko oslikavanje tkiva može biti promijenjeno i do 6 mjeseci.

Snimke magnetske rezonancije mogu se i ranije očitati ako su radiolozi koji ih očitavaju upoznati s nedavnom primjenom lijeka Rienso ili ako se primjeni pulsni slijed MR s primjenom T1 ili temeljen na gustoći protona.

Rienso neće ometati rendgensko snimanje, snimanje kompjutoriziranom tomografijom (CT), tomografiju pozitronskom emisijom (PET), jednofotonsku emisijsku kompjutoriziranu tomografiju (SPECT), ultrazvuk ili nuklearno-medicinsko oslikavanje.

Ometanje seroloških pretraga

Tijekom 24 sata nakon primjene lijeka Rienso, laboratorijski testovi mogu pokazati veće vrijednosti serumskog željeza i željeza vezanog za transferin, jer mijere i željezo u Rienso kompleksu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekovima. Apsorpcija peroralno primijenjenog željeza, kao i svih preparata željeza primjenjenih parenteralno, smanjena je kad se primjenjuju istodobno.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi i trudnoća

Nema podataka o odgovarajućim i dobro kontroliranim ispitivanjima lijeka Rienso u trudnica. Ispitivanja na životnjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Prije primjene tijekom trudnoće potrebna je pažljiva procjena omjera rizika i koristi, a Rienso se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ako to nije prijeko potrebno (pogledajte dio 4.4).

Anemija uzrokovana nedostatkom željeza u prvom tromjesečju trudnoće može se u mnogim slučajevima liječiti peroralnim pripravcima željeza. Liječenje lijekom Rienso treba svesti na drugo i treće tromjeseče ako se procijeni da korist premašuje potencijalni rizik i za majku i za fetus.

Rienso se ne preporučuje kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Rienso u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci iz ispitivanja na životnjama pokazuju da se Rienso izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Morate odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju lijekom Rienso, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Nisu opaženi štetni učinci na plodnost ili opću reproduktivnu sposobnost kod odraslih štakora (vidjeti dio 5.3.). U ispitivanju utjecaja na prenatalni i postnatalni razvoj štakora F1 generacije opaženi su štetni učinci na spolno sazrijevanje i sposobnost stvaranja potomstva (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rienso može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U slučaju da se nakon primjene lijeka Rienso pojave simptomi omaglice, konfuzije ili ošamućenosti, bolesnici ne smiju voziti niti rukovati strojevima dok se ti simptomi ne povuku.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima koja su uključila 1562 ispitanika s kroničnom bolešću bubrega, nuspojave su bile opažene u 7,9% bolesnika koji su primali Rienso, od kojih se 0,2% smatralo ozbiljnima.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su gastrointestinalni simptomi (proljev, konstipacija, mučnina i povraćanje), glavobolja, omaglica i hipotenzija, a sve su se javile u manje od 2,5% bolesnika. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti ili hipotenzije su manje česte (manje od 1 slučaja na 100 bolesnika) i bile su prijavljene kod 0,2% (3/1562) ispitanika s kroničnom bolešću bubrega koji su primali Rienso tijekom kliničkih ispitivanja. Jedan od ta tri slučaja također je bio okarakteriziran kao anafilaktoidna reakcija.

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje sve nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja u kojima je 1562 ispitanika s kroničnom bolešću bubrega primilo dvije injekcije od 510 mg lijeka Rienso u razmaku od 2 do 8 dana i tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 2: Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	ČESTO ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	MANJE ČESTO ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	RIJETKO ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	NEPOZNATA UČESTALOST (NE MOŽE SE PROCIJENITI IZ DOSTUPNIH PODATAKA)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			ezozinofilija	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost uključujući anafilaksiju*		po život opasne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije*
Poremećaji metabolizma i prehrane		oslabljen apetit pojačan apetit	dehidracija giht hiperkalemija	

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	ČESTO ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	MANJE ČESTO ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	RIJETKO ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	NEPOZNATA UČESTALOST (NE MOŽE SE PROCIJENITI IZ DOSTUPNIH PODATAKA)
Poremećaji živčanog sustava		omaglica disgeuzija glavobolja pospanost osjećaj žarenja	parestezija	sinkopa nereagiranje na podražaje gubitak svijesti
Poremećaji oka			pojačano suzenje zamagljen vid	
Srčani poremećaji				tahikardija/aritmija, srčani arest kardiorespiratorični arest infarkt miokarda cijanoza kongestivno zatajenje srca
Krvožilni poremećaji		hipotenzija (hipotenzija, snižen krvni tlak) crvenilo uz osjećaj vrućine (crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine) hipertenzija (hipertenzija, ubrzana hipertenzija)		vazodilatacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	epistaksia	bronhospazam kašalj hiperventilacija hipoksija edem larinška edem farinška respiratorični arest respiratorno zatajenje nadraženost grla stezanje u grlu piskanje pri disanju
Poremećaji probavnog sustava		proljev konstipacija mučnina bol u abdomenu (distenzija abdomena, bol u gornjem abdomenu, nelagoda u abdomenu) povraćanje promjena boje stolice	suha usta dispepsija glosodinija	oticanje usnica otečen jezik
Poremećaji jetre i žući			abnormalna funkcija jetre	

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	ČESTO ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	MANJE ČESTO ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	RIJETKO ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	NEPOZNATA UČESTALOST (NE MOŽE SE PROCIJENITI IZ DOSTUPNIH PODATAKA)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip (osip, generalizirani osip, osip sa pruritusom, urtikarija) pruritus (generalizirani pruritus) ekhimoze znojenje (hiperhidroza, noćno znojenje) hiperpigmentacija kože kožna reakcija		angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol ili ukočenost mišića/zglobova (artralgija, mialgija, mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost) bol u leđima spazam mišića		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injekcije (podljev, bol, reakcija, oticanje, toplina, hemoragija, nadraženost, osip na mjestu infuzije/injekcije)	umor (astenija, umor) bol u prsima (nelagoda u prsima, bol u prsima) zimica vrućica (osjećaj vrućine, pireksija)		diskoloracija na mjestu injekcije pruritus na mjestu injekcije
Pretrage		povišen serumski feritin	snižena glukoza u krvi	odsutnost pulsa snižena saturacija kisikom
Ozljede, otrovanja i proceduralne komplikacije		kontuzija		

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave koje su u kliničkim ispitivanjima dovele do prekida liječenja i nastale kod ≥ 2 bolesnika liječena lijekom Rienso uključivale su hipotenziju, oticanje na mjestu infuzije, povišene razine serumskog feritina, bol u prsištu, proljev, omaglicu, ekhimoze, pruritus, kronično zatajenje bubrega i urtikariju.

*Nakon stavljanja lijeka Rienso u promet uočene su smrtonosne i po život opasne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju lijekom Rienso kod ljudi. Nakon stavljanja lijeka u promet, nekoliko je bolesnika primilo preveliku dozu lijeka Rienso u rasponu od 1 g u 1 danu do 2,5 g tijekom 21 dana. Bio je opažen samo jedan slučaj manjeg osipa. Prekomjerna primjena lijeka Rienso može dovesti do nakupljanja željeza na mjestima pohrane željeza što potencijalno može dovesti do hemosideroze.

Povremeno praćenje laboratorijskih parametara pohrane željeza, kao što su zasićenost serumskog feritina i transferina, omogućuje prepoznavanje nakupljanja željeza. Međutim, potreban je oprez kod tumačenja razina serumskog željeza u razdoblju od 24 sata nakon primjene lijeka Rienso, jer laboratorijski testovi mogu precijeniti serumsko željezo i željezo vezano za transferin time što mjere i željezo u liku Rienso. O preopterećenju željezom molimo pogledajte u dijelu 4.4, a smjernice za doziranje pogledajte u dijelu 4.2.

Predoziranje treba liječiti po potrebi primjenom sredstava za keliranje željeza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: još nije dodijeljena, ATK oznaka: još nije dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Rienso je koloidni kompleks željeza i ugljikohidrata. Uključuje čestice željezovog oksida koje imaju jezgru od željezovog oksida i ovojnici od poliglukoza-sorbitola i karboksimetil etera. Ovojnica izolira bioaktivno željezo od komponenti plazme, dok kompleks željeza i ugljikohidrata ne uđe u makrofage retikuloendotelnog sustava jetre, slezene i koštane srži. Željezo se potom inatrakelularno oslobođa iz kompleksa željeza i ugljikohidrata unutar vezikula u makrofagima. Željezo se zatim pohranjuje u intrakelularne zalihe željeza (npr. feritin) ili se prenosi na transferin u plazmi za transport do eritroidnih prekursora zbog ugradnje u hemoglobin.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rienso (kumulativna doza od 1,02 grama) za liječenje manjka željeza kod bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (KBB) i sideropeničnom anemijom bile su procijenjene u tri randomizirana, otvorena, kontrolirana klinička ispitivanja (Ispitivanja 1, 2 i 3). Glavni rezultati za djelotvornost 35 dana nakon kontrolirane faze tih ispitivanja prikazani su u tablici 3. Uključuju početnu vrijednost hemoglobina (Hgb, g/dl) i srednju vrijednost promjene hemoglobina do 35. dana, zasićenost transferina (TSAT, %), feritina (ng/ml) i udio ispitanika s odgovorom hemoglobina 35. dana (definiran kao udio ispitanika s povećanjem hemoglobina za najmanje 1,0 g/dl) u svakoj liječenoj skupini u ispitivanjima 1, 2, i 3.

Tablica 3: Sažetak ishoda djelotvornosti 35. dana (populacija planirana za liječenje)

Ishod	Ispitivanje 1 KBB bez dijalize		Ispitivanje 2 KBB bez dijalize		Ispitivanje 3 KBB na hemodializi	
	Rienso n = 226	Oralno željezo n = 77	Rienso n = 228	Oralno željezo n = 76	Rienso n = 114	Oralno željezo n = 116
Početni Hgb (srednja vrijednost ± 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
Promjena Hgb 35. dana od početne (srednja vrijednost ± 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
Udio bolesnika s odgovorom Hgb (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
Početni TSAT (srednja vrijednost ± 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
Promjena TSAT do 35. dana od početne (srednja vrijednost ± 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
Početni feritin (srednja vrijednost ± 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
Promjena feritina do 35. dana od početne (srednja vrijednost ± 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≤0,001 za glavni ishod djelotvornosti

Hgb = hemoglobin; TSAT = zasićenost transferina; SD = standardna devijacija

U sva tri ispitanja, bolesnici s kroničnom bolešću bubrega i sideropeničnom anemijom bili su randomizirani u skupinu liječenu lijekom Rienso ili skupinu koja je liječena oralnim željezom. Rienso se primijenio u obliku dvije intravenske injekcije od 510 mg (u razmaku od 2 do 8 dana), a oralno željezo (željezov fumarat) se primjenjivao u ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg elementarnog željeza tijekom 21 dana. Glavni ishodi ispitanja služili su procjeni promjene u vrijednosti hemoglobina od početne do 35. dana. Ispitivanja 1 i 2 uključila su bolesnike s kroničnom bolešću bubrega koji nisu ovisili o dijalizi, a Ispitivanje 3 uključilo je bolesnike koji su bili na hemodializi.

U Ispitivanju 1, prosječna dob bolesnika bila je 66 godina (raspon, 23 do 95); žena je bilo 60%; bijelaca 65%, crnaca 32%, a 2% je pripadalo drugim rasama. U skupinama koje su primale Rienso i peroralno željezo, 42% odnosno 44% bolesnika na početku je primalo lijekove za stimulaciju eritropoeze (LSE).

U Ispitivanju 2, prosječna dob bolesnika bila je 65 godina (raspon, 31 do 96); žena je bilo 61%; bijelaca 58%, crnaca 35%, a 7% pripadalo je drugim rasama. U skupinama koje su primale Rienso i oralno željezo, 36% odnosno 43% bolesnika primalo je LSE na početku.

U Ispitivanju 3, prosječna dob bolesnika bila je 60 godina (raspon, 24 do 87); žena je bilo 43%; bijelaca 34%, crnaca 59%, a 7% pripadalo je drugim rasama. Svi su bolesnici primali LSE na početku.

Nakon završetka kontrolirane faze u ta tri ispitivanja faze 3, bolesnici s manjkom željeza i anemijom mogli su se po izboru ponovno liječiti i primili dvije dodatne intravenske injekcije od 510 mg lijeka Rienso do ukupne kumulativne doze od 2,04 g. Ukupno je 69 bolesnika primilo ukupnu kumulativnu dozu od 2,04 g. Nuspojave nakon ponovljenih doza lijeka Rienso bile su slične po vrsti i učestalosti nuspojavama opaženima nakon prve dvije intravenske injekcije.

U placebom kontroliranim unakrsnim ispitivanjima, 713 bolesnika s kroničnom bolešću bubrega primilo je jednu dozu lijeka Rienso od 510 mg i placebo. Nuspojave prijavljene kod ovih bolesnika bile su slične po vrsti i učestalosti nuspojavama opaženima u drugim kliničkim ispitivanjima.

Podaci iz klinika za dijalizu u Sjedinjenim Američkim Državama nakon stavljanja u promet

Retrospektivni opažajni podaci iz tri velike klinike za hemodializu u Sjedinjenim Američkim Državama tijekom razdoblja od 1 godine prikupljeni su tijekom liječenja više od 8600 bolesnika koji su primili više od 33 300 doza lijeka Rienso; gotovo 50% bolesnika ponovno je primilo 4 ili više doza. Srednja vrijednost hemoglobina povisila je (0,5-0,9 g/dl) nakon liječenja i stabilizirao u rasponu od 11-11,7 g/dl tijekom razdoblja od 10 mjeseci nakon primjene doza; nisu se uočili sigurnosni signali kod ponovljenog doziranja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rienso u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju sideropenične anemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetičko ponašanje lijeka Rienso ispitano je u zdravih ispitanika i bolesnika s kroničnom bolešću bubrega u stadiju 5D koji su na hemodializi. Rienso je pokazao ograničeni kapacitet eliminacije iz plazme, ovisan o dozi, uz poluvijek od približno 16 sati kod ljudi. Klirens je bio smanjen kod većih doza lijeka Rienso. Volumen distribucije (Vd) bio je sukladan volumenu plazme, a srednja vrijednost maksimalne koncentracije opažene u plazmi (C_{max}) i poluvijek ($t_{1/2}$) povećavali su se s dozom. Procijenjena vrijednost klirensa nakon dvije doze lijeka Rienso od 510 mg primjenjene intravenski unutar 24 sata iznosila je 69,1 ml/satu, a volumen distribucije iznosio je 3,3 l. C_{max} iznosio je 206 mikrograma/ml, a vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (t_{max}) iznosilo je 0,32 sata. Brzina infuzije nije imala utjecaja na farmakokinetičke parametre lijeka Rienso. Nisu bile opažene razlike u farmakokinetičkim parametrima lijeka Rienso obzirom na spol. Rienso se ne uklanja hemodializom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, lokalne podnošljivosti i imunotoksičnosti. U 4-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima nakon oporavka od 26 tjedana, promjene na jetri (fokalno ili multifokalno krvarenje, hemoragijska nekroza, kronična upala i/ili hiperplazija žučovoda) bile su viđene kod ženki (kumulativni HED doznih skupina može se usporediti sa sigurnosnim višekratnikom od 5,1 i 10,5 kumulativne terapijske doze kod ljudi (2 x 510 mg Fe) kod osoba tjelesne težine 60 kg). Takvi učinci nisu bili opaženi u mužjaka u tom ispitivanju, kao niti u ispitivanju toksičnosti ponovljene doze u trajanju od 13 tjedana provedenom na štakorima (bez oporavka). Kao što se vidi iz kliničkih podataka, nema dokaza da su ti učinci viđeni kod ženki štakora, relevantni za ljude.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti s lijekom Rienso.

Nisu bili opaženi štetni učinci na plodnost ili opću reproduktivnu sposobnost štakora koji su intravenski primali Rienso u dozama do 18 mg Fe/kg/dan (ekvivalentna doza u ljudi je 2,9 mg Fe/kg/dan).

Primjena lijeka Rienso tijekom organogeneze kod štakora u dozama toksičnima za majku od 100 mg Fe/kg/dan uzrokovala je smanjenje fetalne težine.

Kod kunića je primjena lijeka Rienso tijekom organogeneze inducirala smanjenje fetalne težine i vanjske malformacije i/ili malformacije mekih tkiva (malrotacija ili fleksija prednjih udova i malrotacija stražnjih, unutarnji hidrocefalus, odsutnost mozga, rascjep nepca i mikroglosija) kod visoke doze od 45,3 mg Fe/kg/dan (ekvivalentna doza kod ljudi od 14,6 mg Fe/kg/dan), koja je inducirala samo minimalnu toksičnost za majku.

U ispitivanju utjecaja na prenatalni i postnatalni razvoj štakora, kod muške mладунčadi došlo je do kašnjenja spolnog sazrijevanja kod visoke doze od 60 mg Fe/kg/dan (ekvivalentna doza kod ljudi od 9,7 mg Fe/kg/dan). Kod ženske mладунčadi iz skupina koje su primale srednje doze od 30 mg Fe/kg/dan i visoke doze od 60 mg Fe/kg/dan (ekvivalentna doza kod ljudi od 4,8 mg Fe/kg/dan odnosno 9,7 mg Fe/kg/dan) došlo je do kašnjenja spolnog sazrijevanja, a kod nekih je ženki zabilježen poremećen ciklus estrusa. Sposobnost da se proizvede potomstvo (reprodukтивна sposobnost) bila je smanjena kod mužjaka nakon visokih doza i kod ženki nakon srednjih i visokih doza, bez obzira na to jesu li F1 mužjaci bili pareni s F1 ženkama ili su F1 mužjaci bili pareni sa ženkama koje nisu primale lijek i obrnuto.

U ispitivanju izlučivanja lijeka u mlijeko za vrijeme laktacije kod štakora uočeno je minimalno izlučivanje lijeka Rienso odnosno minimalna radioaktivnost lijeka Rienso u mlijeku nakon jednokratne intravenske primjene približno 100 mg Fe/kg (ekvivalentna doza kod ljudi od 16,1 mg Fe/kg, približno 2 puta viša od preporučene doze kod ljudi od 510 mg na temelju mg/m²) u obliku neoznačenog lijeka, ⁵⁹Fe ili ¹⁴C-označenog lijeka u vrijeme laktacije 10-11 dana nakon kočenja, koje je dostiglo vrhunac 8 do 24 sata nakon primjene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

poliglukoza-sorbitol karboksimetileter (PSC)
manitol
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

48 mjeseci

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja i nakon razrjeđivanja za infuziju:

Kemijska i fizikalna stabilnost u upotrebi dokazana je u trajanju od 96 sati na 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, te ne bi smjeli biti dulji od 4 sata na 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Rienso se smije miješati samo sa sterilnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili sterilnom 5%-tnom otopinom glukozom do konačne koncentracije od 2-8 mg željeza po ml.

Ne smiju se upotrijebiti nikakve druge intravenske otopine za razrjeđivanje niti ljekovite tvari. Za upute o razrjeđivanju, vidjeti dio 4.2.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

17 ml otopine u boćici (staklo tipa I) s čepom (klorobutilna guma) i aluminijskim prstenom.

Dostupan u veličinama pakiranja od 1, 2, 6 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Primjena lijeka Rienso

Boćice su namijenjene samo za jednokratnu uporabu.

Boćice treba vizualno pregledati prije primjene kako bi se osiguralo da ne sadrže čestice i da nisu oštećene.

Rienso se mora primijeniti kao intravenska infuzija kroz novi ili već postojeći venski pristup.

Primjenjuje se na sljedeći način:

Bolesnici na hemodijalizi:

Doza se može početi davati kad krvni tlak postane stabilan i kad je bolesnik proveo najmanje jedan sat na hemodijalizi.

Za sve bolesnike:

- Primijenite Rienso kao infuziju na sljedeći način:
 - 510 mg (jedna boćica) razrijedite u 50-250 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida ili sterilne 5%-tne otopine glukoze i primijenite tijekom najmanje 15 minuta (koncentracija od 2-8 mg željeza po ml).
- Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti, uključujući praćenje krvnog tlaka i pulsa, tijekom i najmanje 30 minuta nakon svake infuzije lijeka Rienso. Osim toga, bolesnike treba postaviti u ležeći ili poluležeći položaj tijekom infuzije i najmanje 30 minuta nakon infuzije.
- Primijenite samo jednu boćicu kao infuziju. Drugu boćicu lijeka treba primijeniti kao infuziju dva do osam dana kasnije, ako je to indicirano.
- Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska
P: +45 4677 1111
F: +45 4675 6640

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. lipnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnosići u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene lijeka Rienso u svakoj od država članica, nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge vidove programa.

Cilj edukacijskog programa je istaknuti rizike i upozorenja za reakcije preosjetljivosti te praćenje bolesnika tijekom i nakon primjene.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Rienso u prometu, svi zdravstveni djelatnici i bolesnici/skrbnici za koje se očekuje da primjenjuju Rienso imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Kontrolni popis za zdravstvenog djelatnika
- Karticu s upozorenjima za bolesnika

Kontrolni popis za zdravstvenog djelatnika sadržavat će sljedeće poruke:

- Kontrolni popis mora uključivati kućice koje se mogu označiti kvačicom i tako dokumentira:
 - Potvrdu odgovarajuće opreme (dostupna oprema za hitno oživljavanje) prije primjene ferumoksitola
 - Jesu li bolesnici pogodni za liječenje
 - Kontraindikacije i upozorenja
 - Trajanje primjene
 - Poluležeći položaj tijekom primjene
 - Trajanje nadzora bolesnika nakon primjene.

Kartica s upozorenjima za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Informacije o povećanom riziku od ozbiljnih, pa i smrtonosnih reakcija preosjetljivosti: kontraindikacije, posebne populacije bolesnika (npr. trudnice, starije osobe), upozorenja, simptome reakcija preosjetljivosti, nadzor koji provodi zdravstveni djelatnik tijekom 30 minuta nakon primjene, upozorenje o kasnim alergijskim reakcijama.
- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Uvjet	Datum
Nositelj odobrenja provest će ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon odobrenja za njegovo stavljanje u promet (PASS) kako bi se dodatno karakterizirala pitanja sigurnosti u reakcijama preosjetljivosti. Ispitivanje će se također morati prikazati kod podnošenja nadopunjeno RMP-a. Konačno izvješće iz ispitivanja do:	31. srpnja 2016.
Nositelj odobrenja provest će ispitivanje kojim će proučiti mehanizam preosjetljivosti povezan s izlaganjem ferumoksitolu, sukladno planu ispitivanja dogovorenim s CHMP-om. Konačno izvješće o ispitivanju do:	31. listopada 2016.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Naljepnica na kutiji (pakiranje s 1, 2, 6 ili 10 bočica)****1. NAZIV LIJEKA**

Rienso 30 mg/ml otopina za infuziju
željezo u obliku ferumoksitola

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 ml sadrži 30 mg željeza.
510 mg željeza/17 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
poliglukoza-sorbitol karboksimetileter (PSC)
manitol
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
1 bočica
2 boćice
6 boćica
10 boćica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za primjenu u venu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ĆUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenevođenje Brailleovog pisma

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Naljepnica na bočici****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Rienso 30 mg/ml infuzija
željezo u obliku ferumoksitola
Samo za primjenu u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

510 mg/17 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Rienso 30 mg/ml otopina za infuziju željezo u obliku ferumoksitola

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rienso i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Rienso
3. Kako se Rienso primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rienso
6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

1. Što je Rienso i za što se koristi

Rienso je pripravak željeza koji sadrži djelatnu tvar ferumoksitol i daje se infuzijom u venu. Primjenjuje se za liječenje anemije zbog manjka željeza koja nastaje zbog nedostatka zaliha željeza u tijelu kod odraslih bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega.

Željezo je esencijalni element potreban za stvaranje hemoglobina, molekule u crvenim krvnim stanicama koja omogućuje prijenos kisika po tijelu. Kad u tijelu nema dovoljno željeza, ne može se stvoriti hemoglobin, zbog čega nastaje anemija (niske razine hemoglobina).

Cilj terapije lijekom Rienso jest obnova zaliha željeza u tijelu.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Rienso

Prije nego što Vam je propisao Rienso, liječnik Vam je napravio krvne pretrage da bi provjerio je li stvarno prisutna anemija zbog manjka željeza.

Ne smijete primiti Rienso:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na lijek ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako znate da imate alergiju na lijekove ili ako ste imali ozbiljne alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti) na druge injekcijske pripravke željeza.
- ako ste preopterećeni željezom (imate previše željeza u tijelu).
- ako anemija nije uzrokovana manjkom željeza.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Rienso:

- ako ste imali alergiju na lijekove.

- ako imate sistemski lupus erythematosus.
- ako imate reumatoidni artritis.
- ako imate tešku astmu, ekcem ili druge alergije.
- ako imate tegobe s jetrom.
- ako imate tegobe s imunološkim sustavom.
- ako imate bilo kakve infekcije, uključujući infekcije koje su se proširile u Vaš krvotok.
- ako planirate ići na pregled magnetskom rezonancijom (MRI snimanje), jer ovaj lijek može utjecati na očitavanje snimki. Zbog istog razloga, također se obratite svom liječniku ili radiologu ako ste dobili Rienso u prethodnih 6 mjeseci, a MRI je bio dogovoren nakon tога. Rienso može utjecati na tumačenje rezultata krvnih pretraga za određivanje željeza.

Djeca i adolescenti

Rienso se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Rienso

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća

Rienso nije ispitana kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Ako ste trudni, ne smijete primiti Rienso.

Važno je da obavijestite liječnika ako ste trudni, mislite da ste možda trudni ili planirate zatrudnjeti.

Ako možete zatrudnjeti, za vrijeme liječenja morate koristiti metode kontrole začeća.

Ako zatrudnite za vrijeme liječenja, morate potražiti savjet liječnika.

Vaš će liječnik odlučiti trebate li ili ne trebate primiti ovaj lijek.

Dojenje

Nije poznato može li djelatna tvar u ovom lijeku prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite, potražite savjet liječnika prije nego što dobijete Rienso.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu osjetiti omaglicu, smetenost ili ošamućenost nakon primanja lijeka. Ako Vam se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti rukovati alatima ili strojevima.

Rienso sadrži etanol i natrij

Ovaj lijek sadrži male količine etanola (alkohola), manje od 100 mg po boćici od 17 ml.

Ovaj lijek sadrži manje od 23 mg natrija po boćici od 17 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Rienso primjenjuje

Liječnik će odlučiti koliko lijeka Rienso će Vam dati na temelju Vaše tjelesne težine i nalaza krvnih pretraga. Liječenje koje ćete primiti može se sastojati od infuzije 1 ili 2 boćice lijeka Rienso (svaka od 510 mg), a svaku dozu primit ćete infuzijom u venu. Bolesnicima koji će primiti dvije boćice, druga će se infuzija dati dva do osam dana nakon prve infuzije. Liječnik će odlučiti je li potrebno davati dodatne doze lijeka Rienso i koliko dugo. Liječnik će također pratiti Vaše krvne nalaze da se izbjegne nakupljanje željeza.

Vaš liječnik ili medicinska sestra primijenit će Rienso infuzijom u venu. Prilikom toga ćete ležati i pratiti će se Vaš krvni tlak i puls. Rienso će se davati u okolini gdje je odmah dostupno prikladno liječenje za slučaj bilo kakvog alergijskog događaja nakon primjene.

Liječnik ili medicinska sestra će Vas pažljivo pratiti tijekom infuzije i najmanje 30 minuta nakon svake infuzije. Ako se počnete osjećati loše, molimo odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. Oni mogu odlučiti prekinuti infuziju.

Ako ste na hemodijalizi, možda ćete primiti Rienso putem infuzije tijekom 15 minuta za vrijeme provođenja hemodijalize.

Ako primite više lijeka Rienso nego što ste trebali

Predoziranje može uzrokovati nakupljanje željeza u Vašem tijelu. Liječnik će pratiti razine željeza kako bi se izbjeglo njegovo nakupljanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestruru ako za vrijeme ili ubrzo nakon liječenja razvijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma koji ukazuju **na ozbiljne nuspojave**: osip, svrbež, (iznenadna) omaglica, ošamućenost, (pojačana) otečenost, otežano disanje, piskanje ili ako imate bilo koju drugu poteškoću.

Kod nekih bolesnika ove alergijske reakcije mogu postati teške ili opasne po život (poznate kao anafilaktičke reakcije). Te reakcije mogu biti povezane sa srčanim i cirkulacijskim komplikacijama, gubitkom svijesti i mogu za posljedicu imati smrt. Ako ste stariji od 65 godina ili imate neku osnovnu bolest, poput bolesti jetre ili srca, rizik od teških posljedica, uključujući smrt, može biti veći nakon ozbiljne alergijske reakcije.

Liječnici su upoznati s ovim mogućim nuspojavama i pratit će Vas za vrijeme davanja infuzije te još najmanje 30 minuta nakon infuzije, a također će imati pri ruci opremu za hitno liječenje, ako bude potrebno.

Druge nuspojave o kojima trebate obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru, ako postanu ozbiljne:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- krvarenje, oticanje, stvaranje modrica, bol, osip, nadraženost ili toplina na mjestu davanja infuzije/injekcije

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- omaglica
- nizak krvni tlak
- osjećaj slabosti ili umora
- osjećaj omamlijenosti ili pospanosti
- crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine
- osjećaj vrućine, vrućica
- znojenje (uključujući noćno znojenje)
- zimica
- povišen krvni tlak (iznenadno povećanje krvnog tlaka)
- kožni osip, svrbež, tamnjjenje područja kože ili noktiju, stvaranje modrica, koprivnjača
- osjećaj žarenja na koži
- nedostatak zraka
- proljev
- zatvor

- bol/nelagoda u želucu
- rastezanje ili nadimanje želuca
- mučnina, povraćanje
- promijenjena boja stolice
- promjene osjeta okusa
- pojačan ili oslabljen apetit
- bol u mišićima/zglobovima, slabost ili ukočenost, mišićni grčevi
- glavobolja
- bol/nelagoda u prsištu
- bol u ledima
- promjene nalaza krvnih pretraga (npr. pokazatelji željeza)
- alergijska reakcija uključujući tešku alergijsku reakciju (pogledajte odjeljak "ozbiljne nuspojave")

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- žarenje, trnci, utrnutost ili osjećaj trnaca po koži
- dehidracija
- nadražen želudac/probabne smetnje
- krvarenje iz nosa
- suha usta
- osjećaj žarenja ili trnaca po jeziku/u ustima
- pojačano suzenje
- zamagljen vid
- giht
- poremećeni krvni nalazi (snižena glukoza, povišen kalij, poremećena funkcija jetre, povišena jedna vrsta bijelih krvnih stanica, tj. eozinofilija)

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su ubrzo nakon primanja lijeka Rienso:

- po život opasne i smrtonosne alergijske reakcije (anafilaktička/anafilaktoidna preosjetljivost)
- kardiovaskularne komplikacije (zahvaćaju srce i krvne žile) uključujući srčani udar, kongestivno zatajenje srca, lutanje srca, širenje krvnih žila, promjene brzine pulsa uključujući slab/odsutan puls, prestanak rada srca, prestanak rada srca i disanja, plava boja kože i/ili sluznica zbog nedostatka kisika u krvi (cijanoza)
- nesvjestica/gubitak svijesti/nereagiranje na podražaje
- iznenadno naticanje kože ili sluznica (angioedem), kožni osip
- piskanje pri disanju (bronhospazam), kašalj, oticanje gornjih dišnih puteva, otežano disanje (promjena brzine disanja), nemogućnost disanja
- nadraženost grla, stezanje u grlu, oticanje usana, oticanje jezika
- promjena boje kože na mjestu davanja injekcije, svrbež i promjena boje kože na mjestu primjene injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem [nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rienso

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Prije primjene, boćice će pregledati osoba koja primjenjuje lijek zbog znakova oštećenja ili propadanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rienso sadrži

- Dijelatna tvar je željezo u obliku ferumoksitola 30 mg/ml.
- 1 ml otopine za infuziju sadrži 30 mg željeza u obliku ferumoksitola.
- 17 ml otopine za infuziju sadrži 510 mg željeza u obliku ferumoksitola.
- Ostali sastojci su manitol, poliglukoza-sorbitol karboksimetileter (PSC), natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Rienso izgleda i sadržaj pakiranja

Rienso je crna do crvenkasto-smeđa otopina za infuziju.

Rienso se isporučuje u staklenim bočicama koje sadrže 17 ml.

Rienso je dostupan u veličinama pakiranja od 1, 2, 6 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska
P: +45 4677 1111
F: +45 4675 6640

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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
Tel.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

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

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

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

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

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima (vidjeti dio 3):

Primjena lijeka Rienso

Rienso se smije primjenjivati samo kad su neposredno dostupni zdravstveni djelatnici osposobljeni u procjeni i zbrinjavanju anafilaktičkih reakcija. Rienso treba primijeniti kao intravensku infuziju u novi ili već postojeći venski put.

Primjenjuje se na sljedeći način:

Bolesnici na hemodijalizi:

Doza se može početi davati kad krvni tlak postane stabilan i kad je bolesnik proveo već najmanje jedan sat na hemodijalizi.

Za sve bolesnike:

- Primijenite Rienso kao infuziju na sljedeći način:
 - 510 mg (jedna boćica) razrijedite u 50-250 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida ili sterilne 5%-tne otopine glukoze tijekom najmanje 15 minuta (koncentracija od 2-8 mg željeza po ml).
- Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti, uključujući praćenje krvnog tlaka i pulsa, tijekom i najmanje 30 minuta nakon svake infuzije lijeka Rienso. Osim toga, bolesnike treba postaviti u ležeći ili poluležeći položaj tijekom infuzije i najmanje 30 minuta nakon infuzije.
- Primijenite samo jednu boćicu kao infuziju. Drugu boćicu lijeka treba primijeniti kao infuziju dva do osam dana kasnije, ako je to indicirano prema Sažetku opisa svojstava lijeka.
- Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Inkompatibilnosti

- Rienso se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim niže navedenih tekućina za infuziju.
- Rienso se smije miješati samo sa sterilnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili sterilnom 5%-tom otopinom glukoze do konačne koncentracije od 2-8 mg željeza po ml.
- Ne smiju se upotrijebiti nikakve druge intravenske otopine za razrjeđivanje niti ljekovite tvari.

Predoziranje

- Predoziranje se mora liječiti, ako je potrebno, sredstvima za keliranje željeza. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.9, za dodatne informacije.

Stabilnost i čuvanje

- Rok valjanosti – 48 mjeseci
- Rok valjanosti nakon prvog otvaranja i nakon razrjeđivanja za infuziju:
- Kemiska i fizikalna stabilnost u upotrebi dokazana je u trajanju od 96 sati na 25°C.
- S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon prvog otvaranja ili odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, te ne bi smjeli biti dulji od 4 sata na 25°C.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

DODATAK IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA PREPORUKU IZMJENE UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) za Rienso, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

Reakcije preosjetljivosti

Tijekom kliničkih ispitivanja kumulativno je prijavljen 21 slučaj preosjetljivosti (8 ozbiljnih, 13 koji nisu bili ozbiljni). Od dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet do datuma zaključavanja baze podataka (DLP, engl. data lock-point) sadašnjeg PSUR-a, kumulativno je prijavljeno ukupno 527 slučajeva preosjetljivosti nakon stavljanja lijeka u promet od kojih je više od 50% bilo ozbiljno, uključujući životno opasne alergijske reakcije (264 ozbiljnih, 263 koje nisu bile ozbiljne).

Kumulativno su prijavljena ukupno 42 slučaja sa smrtnim ishodom, od kojih je 29 bilo povezano s reakcijama preosjetljivosti. U okviru ograničenja svojstvenih prijavljivanju nakon stavljanja lijeka u promet, može se izračunati sljedeća stopa prijava: Od 30. lipnja 2014. godine, kumulativna ukupna stopa prijava preosjetljivosti nakon stavljanja lijeka u promet na temelju 2 g po osobi po godini je: $266,914 \times 100 = 0,20\%$. Tijekom razdoblja obuhvaćenog ovim PSUR-om, prijavljeno je 45 novih slučajeva reakcija preosjetljivosti: 24 slučaja ozbiljne reakcije s uključivo jednim smrtnim slučajem već prijavljenim u sklopu prethodnog PSUR-a kao kasno prisjela informacija i 21 slučaj reakcija koje nisu bile ozbiljne.

Nakon DLP-a sadašnjeg PSUR-a prijavljeno je dodatnih 6 slučajeva reakcije preosjetljivosti na ferumoksitol sa smrtnim ishodom. Nositelj odobrenja uključio je dvije od tih prijava kao kasno prisjele informacije u ovaj PSUR. Preostala četiri slučaja bila su prijavljena nakon podnošenja ovog PSUR-a na procjenu. Svih šest slučajeva preosjetljivosti sa smrtnim ishodom prijavljeno je u SAD-u, a radilo se o starijim bolesnicima (u dobi od > 65 godina) s komorbiditetima. Jedan je bolesnik imao alergiju na lijek u anamnezi. U 5 od tih 6 slučajeva, ferumoksitol je bio primijenjen intravenskom injekcijom (bilo brzim bilo sporim intravenskim davanjem), dok je u preostalom slučaju način primjene nepoznat.

Potrebno je naglasiti da se 28 od 35 slučajeva reakcija preosjetljivosti sa smrtnim ishodom dogodilo u starijih bolesnika (u dobi od > 65 godina). Nema dokaza da je rizik od reakcija preosjetljivosti kao takav povećan u starijih bolesnika, međutim, u tih je bolesnika bio povećan rizik od komplikacija.

S obzirom na kumulativni broj prijavljenih slučajeva reakcija preosjetljivosti (ozbiljne i one koje nisu bile ozbiljne) uključujući 135 smrtnih slučajeva, PRAC je razmotrio dodatne nove mjere minimizacije rizika uz one već uvedene u sklopu prethodnog PSUR-a i preporučio da se u dio 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka doda upozorenje o težini ishoda reakcija preosjetljivosti u bolesnika starijih od 65 godina ili s komorbiditetom.

Smetnje kod oslikavanja magnetskom rezonancicom (MRI)

Nakon stavljanja lijeka u promet, do danas nisu zaprimljene spontane prijave smetnji kod MRI-ja. U okviru ovog PSUR-a, nositelj odobrenja obavio je dodatni pregled literature u kojoj je pronašao 9 relevantnih publikacija koje spominju ferumoksitol i MRI. Objavljena su četiri prikaza bolesnika koja opisuju supraparamagnetske učinke ferumoksitola na oslikavanje magnetskom rezonancicom i ističu koliko je važno da radiolozi budu obaviješteni ako je bolesnik nedavno primio ferumoksitol. Na temelju ograničenog broja prikaza bolesnika, utjecaj ferumoksitola na tumačenje MRI-ja, zbog svoje jedinstvene kristalne strukture, čini se da je primarno zabilježen u prvih nekoliko tjedana nakon primjene i, na temelju podataka prikupljenih na životinjama, nestaje unutar 3 mjeseca.

Nositelj odobrenja smatra da sadašnji Sažetak opisa svojstava lijeka za EU točno odražava najnoviju literaturu i daje odgovarajuće smjernice liječnicima u EU. Međutim, nositelj odobrenja slaže se da od primjene ferumoksitola protekne najmanje 6 mjeseci, kako preporučuju Rostoker i Cohen, što temelje na ispitivanju u 6 zdravih dobrovoljaca koje su objavili Storey i sur. Stoga nositelj odobrenja predlaže da, u sklopu ovog PSUR-a, dopuni trenutno upozorenje u dijelu 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se navelo da utjecaj na MRI može nastati do 6 mjeseci nakon primjene ferumoksitola, s čime se PRAC slaže.

Stoga, u pogledu dostupnih podataka o reakcijama preosjetljivosti i smetnji kod oslikavanja magnetskom rezonancom (MRI), PRAC je smatrao da su promjene u informaciji o lijeku opravdane.

CHMP se slaže sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za Rienso, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka koji sadrži djelatnu tvar ferumoksitol povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.