

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rienso 30 mg/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml oldat 30 mg vasat tartalmaz ferrum-oxitol formájában.

A 17 ml oldat injekciós üvegenként 510 mg vasat tartalmaz ferrum-oxitol formájában.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Fekete-vörösesbarna oldat

Ozmolalitás: 270-330 mosm/kg

pH: 6,5-8,0

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rienso krónikus vesebetegségben szenvedő, felnőtt betegek vashiányos anaemiájának intravénás kezelésre javallott.

A vashiány diagnózisának megfelelő laboratóriumi vizsgálatokon kell alapulnia (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Rienso csak abban az esetben alkalmazható, amennyiben az anafilaxiás reakciókat felismerni és kezelni képes képzett szak személyzet azonnal rendelkezésre áll olyan környezetben, ahol az újraélesztéshez szükséges összes eszköz biztosítva van.

A Rienso infúzió minden egyes alkalmazása alatt és azt követően legalább 30 percig a betegeknél gondosan monitorozni kell a túlérzékenységi reakciók okozta panaszokat és tüneteket, beleértve a vérnyomás és a pulzus folyamatos figyelését. Továbbá, a beteget fekvő vagy félig ülő helyzetbe kell helyezni az infúzió alkalmazása alatt és azt követően legalább 30 percig (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A kezelés menete

A Rienso-kezelés ajánlott menete a beteg kezelés előtti hemoglobinszintjétől és testtömegétől függ, az 1. táblázatban foglaltak szerint.

Minden 510 mg-os adagot intravénás infúzió formájában kell beadni legalább 15 perc alatt. A két adagot kapó betegeknél a második 510 mg-os intravénás infúziót 2-8 nappal később kell beadni az 1. táblázatban foglaltak szerint.

1. táblázat: A Rienso alkalmazásához ajánlott adagolási táblázat

	A Rienso-ból beadandó összmenyiség mg vas (az injekciós üvegek száma)	
Hemoglobin	≤ 50 kg testtömeg	> 50 kg testtömeg
> 10-12 g/dl	510 mg vas (1 db injekciós üveg)	2 × 510 mg vas (2 db injekciós üveg)
≤ 10 g/dl	2 × 510 mg vas (2 db injekciós üveg)	2 × 510 mg vas (2 db injekciós üveg)

A maximális adag 1020 mg (2 db injekciós üveg), és a Rienso két dózisát tilos egyszerre beadni.

A Rienso-t tilos olyan betegeknek adni, akiknek hemoglobinszintje magasabb mint 12 g/dl, szérumtranszferrin-szaturációja (TSAT) magasabb mint 50%, vagy ferritinszintje magasabb mint 800 ng/ml (lásd 4.4 pont).

A Rienso-kezelés befejezése után legalább egy hónappal újra ki kell vizsgálni a betegeket, és a kivizsgálásnak magában kell foglalnia a hematológiai paraméterek és a vér vasparamétereinek laboratóriumi meghatározását is.

Ismételt kezelés

A hemoglobin célérték fenntartására a Rienso-ból további kezelések adhatók az újravizsgált, igazoltan vashiányos betegeknek. A fenntartó kezelésben és a beteg monitorozásban a jelenlegi ajánlások (pl. Frissített Európai Legjobb Gyakorlat Ajánlások) javaslatait kell követni.

Gyermekek

A Rienso biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Rienso emiatt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek nem adható (lásd 5.1 pont).

Speciális populáció – hemodialízisben részesülő betegek

Hemodialízisben részesülő betegnek Rienso csak akkor adható, ha a vérnyomás már stabilizálódott és a betegnél legalább egy órnyi hemodialízis megtörtént.

Májkárosodás

A Rienso-t specifikusan a májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. A klinikai tapasztalat 8 betegre korlátozódik. Májműködési zavarban szenvedő betegeknél parenteralis vaskészítmény csak a kockázat/előny gondos felmérését követően alkalmazható. Az 1. táblázatban szereplő adagoláson nem ajánlott változtatni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás infúzió formájában.

A Rienso-t infúzió formájában kell beadni 50–250 ml steril 0,9%-os nátrium-klorid vagy steril 5%-os glükózoldatban legalább 15 perc alatt (lásd 6.3 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A Rienso alkalmazása ellenjavallt a következő esetekben:

- a Rienso hatóanyagával vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,
- a beteg bármilyen ismert gyógyszerallergiája, beleértve a más parenteralis vaskészítményekkel szembeni túlérzékenységet,
- vastúlterhelés jele,
- nem vashiány által okozott anaemia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók

A parenteralisan alkalmazott vaskészítmények túlérzékenységi reakciókat okozhatnak, beleértve a súlyos és potenciálisan végzetes anafilaxiás/anafilaktoid reakciókat is. Túlérzékenységi reakciókat jelentettek parenteralis vaskomplexek korábban eseménytelen alkalmazása után is.

A kockázat fokozottabb azoknál a betegeknél, akik ismertén allergiában szenvednek, beleértve a gyógyszerallergiát, a kórtörténetben szereplő súlyos asthmát, ekcémát vagy más atopiás allergiát (lásd 4.3 pont).

A parenteralis vaskomplexekkel szembeni túlérzékenységi reakciók kialakulásának fokozottabb a kockázata olyan betegek esetében is, akik immunrendszeri vagy gyulladásos megbetegedésben szenvednek (pl. szisztémás lupus erithematosus, rheumatoid arthritis.)

A Rienso csak abban az esetben alkalmazható, amennyiben az anafilaxiás reakciókat felismerni és kezelni képes képzett szak személyzet azonnal rendelkezésre áll olyan környezetben, ahol az újraélesztéshez szükséges összes eszköz biztosítva van. A Rienso infúzió minden egyes alkalmazása alatt és azt követően legalább 30 percig a betegeknél gondosan monitorozni kell a túlérzékenységi reakciók okozta panaszokat és tüneteket, beleértve a vérnyomás és a pulzus folyamatos figyelését. Továbbá, a beteget fekvő vagy félig ülő helyzetbe kell helyezni az infúzió alkalmazása alatt és azt követően legalább 30 percig.

Amennyiben az alkalmazás során túlérzékenységi reakciók vagy intolerabilitás jelei mutatkoznak, az alkalmazást azonnal abba kell hagyni. Az akut anafilaxiás/anafilaktoid reakciók kezelésére alkalmas cardiorespiratoricus resuscitációhoz szükséges berendezéseknek rendelkezésre kell állniuk, beleértve egy injektálható, 1:1000 arányú adrenalinoldatot is. Amennyiben az szükséges, antihisztaminokkal/kortikoszteroidokkal történő kiegészítő kezelés is alkalmazható.

A Rienso-val kapcsolatban halálos és életet veszélyeztető túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg a forgalomba hozatalt követően. A klinikai manifesztációba tartoztak a szívleállással/szív- és légzésleállással, klinikailag jelentős hypotóniával, syncopéval és a válaszreakciók hiányával járó anaphylaxiás típusú reakciók (lásd 4.8 pont).

Azoknál az idős (65 év feletti) vagy több társbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik, a következmények súlyosabbak lehetnek.

Hypotonia

Klinikailag jelentős hypotóniával járó súlyos mellékhatásokról számoltak be. A hypotonia a Rienso beadása után jelentkezhet, túlérzékenység tüneteivel együtt vagy ezek nélkül (lásd 4.8 pont).

A Rienso valamennyi adagjának beadása után ellenőrizni kell a betegeknél a hypotóniával járó panaszokat és tüneteket.

Vastúlterhelés

Rienso-t tilos vastúlterhelésben szenvedő betegeknél adni. A Rienso-t tilos olyan betegeknél adni, akiknek hemoglobinszintje magasabb mint 12 g/dl, szérum transferrin-szaturációja (TSAT) magasabb mint 50%, vagy ferritinszintje magasabb mint 800 ng/ml (lásd 4.2 pont).

Immunológiai betegség vagy fertőzés

Immunológiai betegség vagy akut, illetve krónikus fertőzés fennállása esetén a parenterális vaskészítmények óvatosan alkalmazandók. A Rienso alkalmazása nem ajánlott olyan betegek esetében, akiknél bacteriaemia áll fenn.

Ismételt kezelés/ tartós alkalmazás

Az ismételt Rienso-kezeléssel kapcsolatos klinikai vizsgálati adatok mennyisége korlátozott, ismételt, tartós alkalmazással kapcsolatos adatok nem állnak rendelkezésre. A forgalomba hozatal utáni tapasztalatokról szóló információt lásd az 5.1 pontban.

Etanol- és nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kis mennyiségű –kevesebb, mint 100 mg per 17 ml-es injekciós üveg– etanolt (alkohol) tartalmaz.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 23 mg per 17 ml-es injekciós üveg nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Mágneses rezonanciás képalkotó eljárás (MRI)

A Rienso alkalmazása átmenetileg befolyásolhatja az MRI-vizsgálat diagnosztikai képességeit.

Az előre tervezett MRI-vizsgálatokat a Rienso beadása előtt kell elvégezni.

A vascularis MRI-vizsgálatra kifejtett hatása körülbelül 1-2 napig tart, míg a szövethiatalos diagnosztikai képalkotó eljárásra gyakorolt hatás akár 6 hónapig fennállhat.

Ha a kiértékelést olyan orvos végzi, aki tud a Rienso közelmúltban történt beadásáról, illetve T1- vagy protondenzitás-súlyozott MRI pulzusszekvenciák alkalmazásával az MRI-felvételek korábban kiértékelhetők.

A Rienso nem zavarja meg a röntgenvizsgálatokat, a komputertomográfiás (CT), a pozitronemissziós tomográfiás (PET), az egyfoton-emissziós komputertomográfiás (single photon emission computed tomography, SPECT) és az ultrahang- vagy a nukleáris medicina eszközeivel végzett vizsgálatokat.

A szerológiai vizsgálatokra gyakorolt hatás

A Rienso beadását követő 24 órában végzett laboratóriumi vizsgálatok a Rienso-komplexben lévő vas hozzájárulása miatt túl magas eredményt adhatnak a szérum vasszintje, valamint a transzferrinhez kötött vas szintje esetében.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mint minden parenterális vaskészítmény esetében, a szájon át adott vaskészítmények felszívódása együttes alkalmazás esetén csökken.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők és terhesség

Terhes nők esetében nem végeztek megfelelő és jól kontrollált klinikai vizsgálatokat a Rienso-val. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ezért a terhességben történő alkalmazás előtt az előny/kockázat gondos mérlegelésére van szükség, és a Rienso terhességben nem alkalmazható, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van (lásd 4.4 pont).

A terhesség első trimeszterében kialakuló vashiányos anémia a legtöbb esetben orális vaskészítménnyel kezelhető. A Rienso-val történő kezelést a terhesség második és harmadik trimeszterére kell korlátozni, amennyiben úgy ítélik meg, hogy mind az anyai, mind a magzati előnyök felülmúlják a potenciális kockázatokat.

A Rienso alkalmazása nem javallt olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Rienso kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a Rienso kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a Rienso-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Kifejlett patkányokon nem észleltek a termékenységre vagy az általános reprodukzív mutatókra gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont). Patkányon végzett prenatalis és postnatalis fejlődési vizsgálat során az F1-generációban a szexuális érettségre és az utódok létrehozásának képességére gyakorolt káros hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rienso kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Rienso beadását követően jelentkező szédülés, zavartság vagy ájulásérzés esetén a betegnek a tünetek elmúlásáig tilos gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni.

A gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ezerötszázhatvankét, krónikus vesebetegségben szenvedő alany bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során a Rienso-val kezelt betegek 7,9%-ánál észleltek mellékhatásokat, melyek 0,2%-át súlyosnak minősítették.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások emésztőrendszeri tünetek (diarrhoea, obstipatio, hányinger és hányás), fejfájás, szédülés és hypotonia voltak, ezek mindegyike a betegek kevesebb, mint 2,5%-ánál fordult elő. A súlyos túlérzékenységi vagy hypotoniás reakciók nem gyakoriak (100 beteg közül kevesebb, mint 1 eset), a klinikai vizsgálatok során Rienso-val kezelt krónikus vesebetegségben szenvedő alanyok 0,2%-ánál (3/1562) számoltak be ilyenekről. A három eset közül egyet anaphylactoid reakcióként is jellemeztek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat bemutatja a két, 2-8 nap különbséggel beadott 510 mg-os Rienso-injekciós kezelésben részesült 1562, krónikus vesebetegségben szenvedő alany bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően észlelt összes nemkívánatos eseményt.

2. táblázat: Klinikai vizsgálatok során, valamint a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások

SZERV-RENDSZER	GYAKORI ($\geq 1/100$ – < 1/10)	NEM GYAKORI ($\geq 1/1000$ – < 1/100)	RITKA ($\geq 1/10\ 000$ – 1/1000)	A GYAKORISÁG NEM ISMERT (A RENDELKEZÉS- RE ÁLLÓ ADATOKBÓL NEM ÁLLAPÍTHATÓ MEG)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			eosinophilia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenység beleértve az anaphylaxiát is*		életet veszélyeztető anaphylaxiás/ anaphylactoid reakciók*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		csökkent étvágy, megnövekedett étvágy	dehydratio, köszvény, hyperkalaemia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		szédülés, dysgeusia, fejfájás, somnolentia, égő érzés	paraesthesia	syncope, válaszreakciók hiánya, eszméletvesztés
Szembetegségek és szemészeti tünetek			fokozott könnyezés, homályos látás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				tachycardia/ arrhythmia, szívmegállás, keringés- és légzésleállás, myocardialis infarctus, cyanosis, pangásos szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		hypotonia (hypotonia, csökkent vérnyomás), kipirulás (kipirulás, hőhullám) hypertonia (hypertonia, akcelerált hypertonia)		vasodilatatio

SZERV-RENDSZER	GYAKORI ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	NEM GYAKORI ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$)	RITKA ($\geq 1/10\ 000$ – $1/1000$)	A GYAKORISÁG NEM ISMERT (A RENDELKEZÉS-RE ÁLLÓ ADATOKBÓL NEM ÁLLAPÍTHATÓ MEG)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		dyspnoe	orrvérzés	bronchospasmus, köhögés, hyperventilatio, hypoxia, gégeoedema, pharyngealis oedema, légzésleállás, légzési elégtelenség, torokirritáció, szorító érzés a torokban, sípoló légzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		diarrhoea, obstipatio, hányinger, hasi fájdalom (haspuffadás, felhasi fájdalom, hasi diszkomfort), hányás, elszíneződött széklet	szájszárazság, dyspepsia, glossodynia,	ajakduzzanat, nyelvduzzanat
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			kóros májfunkció	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		kiütés (kiütés, generalizált kiütés, viszkető kiütés, urticaria), pruritus (generalizált pruritus), ecchymosis, fokozott verejtékezés (hyperhydrosis, éjszakai verejtékezés), a bőr fokozott pigmentációja, bőrreakció		angiooedema

SZERV-RENDSZER	GYAKORI ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	NEM GYAKORI ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$)	RITKA ($\geq 1/10\ 000$ – $1/1000$)	A GYAKORISÁG NEM ISMERT (A RENDELKEZÉS-RE ÁLLÓ ADATOKBÓL NEM ÁLLAPÍTHATÓ MEG)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		izom/ízületi fájdalom vagy merevség (arthralgia, myalgia, izomgyengeség, csont-, és izomrendszeri merevség), hátfájás, izomgörcsök		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	reakciók az injekció beadás helyén (véraláfutás, fájdalom, reakció, duzzanat, melegség, bevérvés, irritáció, kiütés az infúzió/injekció helyén)	fáradtság (gyengeség, fáradtság), mellkasi fájdalom (mellkasi diszkomfort, mellkasi fájdalom), hidegrázás, láz (forróság érzése, pyrexia)		az injekció beadási helyének elszíneződése, pruritus az injekció beadásának helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett szérumferritin-szint	csökkent vércukorszint	hiányzó pulzus, csökkent oxigénszaturáció
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		contusio		

Kiválasztott mellékhatások leírása

A klinikai vizsgálatok során a kezelés abbahagyásához vezető és legalább 2, Rienso-val kezelt beteg esetében előforduló mellékhatások közé tartoztak: hypotonia, duzzanat az infúzió beadásának helyén, emelkedett szérumferritin-szint, mellkasi fájdalom, hasmenés, szédülés, ecchymosis, pruritus, krónikus veseelégtelenség és urticaria.

*A Rienso-val kapcsolatban halálos és életet veszélyeztető túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Rienso emberben történő túladagolásáról nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatokból származó adatok. A forgalomba hozatalt követően több betegnél történt túladagolás, melynek mértéke 1 g 1 napon belüli és 2,5 g 21 nap alatti túladagolása között változott. Csak egy esetben figyeltek meg enyhe kiütést. A Rienso túlzott alkalmazása a vas potenciálisan haemosiderosishoz vezető akkumulációjához vezethet a vasraktárakban.

A vasraktározás laboratóriumi paramétereinek (szérumferritin- és szérumtranszferritin-szaturáció) időnkénti ellenőrzése lehetővé teszi a vas akkumulációjának felismerését. A Rienso beadását követő 24 órán belül kapott szérum vasszintek kiértékelése során azonban óvatosan kell eljárni, mivel a laboratóriumi vizsgálatok a Rienso-ban lévő vas hozzámerése miatt túl magas eredményt adhatnak a szérum vas és a transferrinhez kötött vas esetében. A vastúlterhelést illetően lásd a 4.4 pontot, az adagolásra vonatkozó útmutató vonatkozásában pedig a 4.2 pontot.

A túladagolást szükség esetén vaskelátot képző szerrel kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: még nincs meghatározva, ATC kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

A Rienso kolloidális vas-szénhidrát komplex. Vas-oxid részecskéket tartalmaz, melyekben a vas-oxid magot poliglikóz-szorbitol-karboximetil-éter héj veszi körül. A héj elkülöníti a bioaktív vasat a plazmakomponensektől, amíg a vas-szénhidrát komplex be nem jut a máj, a lép és a csontvelő reticuloendothelialis rendszerének macrophagjaiba. Ekkor a vas intracellulárisan felszabadul a macrophagokban található vesiculumokban lévő vas-szénhidrát komplexből. A vas ezután bekerül az intracelluláris vasraktárba (például ferritin) vagy átkerül a plazma transferrinjébe, ahonnan az erythroid precursor sejtekhez szállítódik, hogy beépülhessen a hemoglobinba.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A vashiányos anaemiában szenvedő krónikus vesebetegek vashiányának kezelésére alkalmazott Rienso biztonságosságát és hatásosságát (1,02 grammos kumulatív dózis) három randomizált, nyílt elrendezésű, kontrollós klinikai vizsgálat (1., 2. és 3. számú vizsgálat) során értékelték. A 3. táblázat mutatja be az egyes vizsgálatok kontrollós fázisaiból származó, 35. napi fő hatásossági eredményeket. Ezek közé tartozik a kiindulási érték, a hemoglobinszintben (Hgb, g/dl), a transferrinszaturációban (TSAT, %) és a ferritinben (ng/ml) a 35. napra történt átlagos változás, valamint a 35. napra Hgb-választ mutató alanyok aránya (definíció szerint azon alanyok aránya, akiknél a Hgb legalább 1,0 g/dl-t emelkedett) az 1., 2. és 3. számú vizsgálat egyes kezelési csoportjaiban.

3. táblázat: A hatásossági végpontok összefoglalása a 35. napon [kezelésbe bevont („intent to treat”) populáció]

Végpont	1. vizsgálat Dialízisben nem részeseülő krónikus vesebetegek		2. vizsgálat Dialízisben nem részeseülő krónikus vesebetegek		3. vizsgálat Hemodializált krónikus vesebetegek	
	Rienso n = 226	Orális vas n = 77	Rienso n = 228	Orális vas n = 76	Rienso n = 114	Orális vas n = 116
Kiindulási Hgb (átlag ± 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
A Hgb-szintben a kiindulási értékhez képest a 35. napra bekövetkezett változás (átlag ± 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
Hgb-választ mutató alanyok aránya (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
Kiindulási TSAT (átlag ± 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
A TSAT-értékben a kiindulási értékhez képest a 35. napra bekövetkezett változás (átlag ± 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
Kiindulási ferritin (átlag ± 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
A ferritin szintben a kiindulási értékhez képest a 35. napra bekövetkezett változás (átlag ± 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 a fő hatásossági végpont esetében

Hgb = hemoglobin; TSAT = transferrinszaturáció; SD = standard deviáció

A krónikus veseelégtelenségben és vashiányos anaemiában szenvedő betegeket mindhárom vizsgálatban Rienso-val vagy orális vassal történő kezelésre randomizálták. A Rienso-t két 510 mg-os intravénás injekció formájában adták (2-8 nap különbséggel), az orális vasat (vas(II)-fumarátot) pedig 21 napon át, 200 mg elemi vassnak megfelelő napi összdózisban. A vizsgálat fő kimeneteli mutatói a hemoglobinszintben a kiindulási értéktől a 35. napra bekövetkezett változást értékelték. Az 1. és a 2. számú vizsgálatba nem dialízisfüggő, krónikus vesebetegségben szenvedő betegeket, a 3. számú vizsgálatba pedig hemodialízis kezelés alatt álló betegeket vontak be.

Az 1. számú vizsgálatban a betegek átlagos életkora 66 év volt (tartomány: 23-95), 60%-uk volt nő, 65%-uk kaukázusi, 32%-uk negrid, 2%-uk pedig egyéb rasszba tartozott. A Rienso-csoportban a betegek 42%-a, az orális vassal kezelt csoportjában pedig a betegek 44%-a kapott erythropoiesis stimuláló szereket a vizsgálat kezdetén.

A 2. számú vizsgálatban a betegek átlagos életkora 65 év volt (tartomány: 31-96), 61%-uk volt nő, 58%-uk kaukázusi, 35%-uk negrid, 7%-uk pedig egyéb rasszba tartozott. A Rienso-csoportban a betegek 36%-a, az orális vassal kezelt csoportjában pedig a betegek 43%-a kapott erythropoiesis stimuláló szereket a vizsgálat kezdetén.

A 3. számú vizsgálatban a betegek átlagos életkora 60 év volt (tartomány: 24-87), 43%-uk volt nő, 34%-uk kaukázusi, 59%-uk negrid, 7%-uk pedig egyéb rasszba tartozott. Minden beteg kapott erythropoiesist stimuláló szereket a vizsgálat kezdetén.

A kontrollos fázis befejezése után a III. fázisú vizsgálatok mindegyikében – választhatóan – újra kezelni lehetett a vashiányos és anaemiás betegeket, akik két további, 510 mg-os intravénás Rienso-injekcióban részesülhettek összesen 2,04 g-os kumulatív dózis eléréséig. Összesen 69 beteg kapott 2,04 g-os kumulatív dózist. A Rienso ilyen ismételt adagolása után a mellékhatások hasonló jellegűek és gyakoriságúak voltak, mint az első két intravénás injekció után észlelt mellékhatások.

Egy placebo-kontrollos, keresztezett („cross-over”) vizsgálat során 713, krónikus vesebetegségben szenvedő beteg kapott egyszeri 510 mg-os Rienso adagot, illetve placebót. Ezeknél a betegeknél a jelentett mellékhatások hasonló jellegűek és gyakoriságúak voltak, mint a többi klinikai vizsgálat során megfigyelt mellékhatások.

Egyesült államokbeli dialízis klinikákról származó forgalomba hozatal utáni adatok

Három, nagy, USA-beli, hemodialízis klinikáról származó, 1 évet felölelő, retrospektív megfigyelési adatok több mint 8600 beteg kezelését foglalták magukba, akik több mint 33 300 adagot kaptak a Rienso-ból, és a betegek közel 50%-ánál ismételték az adagolást, 4 vagy több adag beadásával. Az átlagos hemoglobinszint (0,5-0,9 g/dl) növekedett a kezelés után, és az adagolás utáni 10 hónapos időszakban a 11-11,7 g/dl-es tartományban stabilizálódott. Az ismételt adagolás során új mellékhatás-szignált nem azonosítottak.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Rienso vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően vashiányos anaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Rienso farmakokinetikai (PK) viselkedését egészséges alanyoknál és 5D stádiumú, krónikus vesebetegségben szenvedő, hemodializált betegeknél vizsgálták. A Rienso dóziszfüggő, kapacitás-korlátozott eliminációt mutatott a plazmából, emberben körülbelül 16 órás felezési idővel. A clearance (Cl) a Rienso adagjainak növelésével csökkent. Az eloszlási térfogat (Vd) megfelelt a plazmatérfogatnak, a megfigyelt átlagos maximális plazmakoncentráció (C_{max}) és terminális felezési idő ($t_{1/2}$) értékei pedig növekedtek az adaggal. A Rienso két, 24 órán belül intravénásan beadott 510 mg-os dózisa után a Cl és Vd becslést értéke sorrendben 69,1 ml/óra illetve 3,3 l volt. A C_{max} 206 µg/ml, a maximális koncentráció eléréséig eltelt idő (t_{max}) pedig 0,32 óra volt. Az infúzió sebességének nem volt hatása a Rienso farmakokinetikai paramétereire. Nemi különbségeket nem figyeltek meg a Rienso farmakokinetikai paramétereiben. A Rienso hemodialízissel nem távolítható el.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, lokális tolerancia és immuntotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Egy 4 hetes, ismételt dózistoxicitási vizsgálatban patkánynál egy 26 hetes felépülési időszak után májelváltozásokat (focalis, multifocalis bevezést, haemorrhagias necrosist, krónikus gyulladást és/vagy epevezeték hyperplasiát) észleltek a nőstény állatokban (a dóziscsoportok kumulatív, humán ekvivalens dózisa hasonló a kumulatív, humán terápiás adag [2×510 mg Fe] 5,1-10,5-es biztonságossági többszöröséhez 60 kg-os emberben). Ilyen hatásokat a vizsgálat hím állataiban vagy a 13 hetes, ismételt dózistoxicitási vizsgálatban patkányon nem tapasztaltak (felépülési időszak nélkül). Klinikai adatok alapján nincs arra utaló jel, hogy ezen nőstény patkányban észlelt hatásoknak humán relevanciája van.

A Rienso-val karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Patkányoknál a Rienso legfeljebb napi 18 mg Fe/kg (humán ekvivalens dózis: 2,9 mg Fe/kg/nap) adagban történt intravénás adagolása után nem észleltek a termékenységre vagy az általános reprodukciós mutatókra gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Patkányban a Rienso napi 100 mg Fe/kg-os, anyai toxicitást okozó adagjainak beadása a szervképződés idején a magzati testtömeg csökkenését idézte elő.

Nyulaknál a Rienso alkalmazása a szervképződés idején csökkent magzati testtömeget valamint külső és/vagy lágyrész fejlődési rendellenességeket (az elülső végtagok malrotációja vagy hajlottsága és a hátsó végtagok malrotációja, hydrocephalus internus, anencephalia, szájpadhasadék és microglossia) idézett elő napi 45,3 mg Fe/kg-os nagy adagban (humán ekvivalens dózis: 14,6 mg Fe/kg/nap). Az adag csak minimális anyai toxicitást indukált.

Egy patkányon végzett prenatális és postnatalis fejlődési vizsgálatban napi 60 mg Fe/kg-os nagy adagok (humán ekvivalens dózis: 9,7 mg Fe/kg/nap) hím kölyköknél késleltették a szexuális érést. A napi 30 mg Fe/kg-os közepes adaggal (humán ekvivalens dózis: 4,8 mg Fe/kg/nap) és a napi 60 mg Fe/kg-os nagy adaggal (humán ekvivalens dózis: 9,7 mg Fe/kg/nap) kezelt csoportjába tartozó nőstény kölyköknél később következett be a szexuális érés, valamint az ösztrosciklus megzavarását figyelték meg néhány nősténynél. Az utódok létrehozására való képesség (reproduktív kompetencia) csökkent volt a nagy adagokkal kezelt hímeknél és a közepes-nagy adagokkal kezelt nőstényeknél, függetlenül attól, hogy F1 generációba tartozó hímeket F1 nőstényekkel vagy F1 hímeket naiv nőstényekkel – és viszont – pároztatták-e.

Patkányon végzett laktációs vizsgálat során körülbelül 100 mg Fe/kg-nak megfelelő (humán ekvivalens dózis: 16,1 mg Fe/kg, amely mg/m² alapon az 510 mg-os ajánlott humán adag körülbelül 2-szerese) jelöletlen készítmény, illetve ⁵⁹Fe- vagy ¹⁴C-izotóppal jelölt készítmény laktáló patkányoknak az ellést követő 10-11. napon történt egyszeri intravénás beadása után a Rienso, illetve a Rienso-ból származó radioaktivitás minimális kiválasztódását figyelték meg a tejbe, ami a beadás után 8-24 órával érte el a csúcspontját.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliglükóz-szorbitol-karboximetil-éter (PSC)
Mannit
Injekcióhoz való víz
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Sósav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsoroltakat.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

48 hónap.

Felhasználhatósági időtartam a felbontás és az infúzióhoz való hígítás után:
Felhasználásra kész állapotban 25°C-on 96 órán át kémiai és fizikailag bizonyítottan stabil.
Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítményt nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolási időért és a felhasználás előtti körülményekért, ami 25°C-on nem haladhatja meg a 4 órát, a felhasználót terheli a felelősség.

6.4 Különleges tárolási előírások

A Rienso csak steril 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid vagy steril 5%-os glükózoldattal hígítható legfeljebb 2-8 mg/ml végső vas koncentrációra.

Más, intravénás infúzió készítésére használható oldat és gyógyszer nem alkalmazható. A hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 4.2 pontban.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

17 ml oldat dugóval (klórbutil gumi) és rollnizott alumínium lezárással ellátott injekciós üvegben (I-es típusú üveg).

1, 2, 6 vagy 10 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Rienso beadása

Az injekciós üvegek kizárólag egyszer használatosak.

Beadás előtt az injekciós üveget szemügyre kell venni, és meg kell győződni róla, hogy az oldat nem tartalmaz szemcsés anyagot, és az injekciós üveg nem sérült.

A Rienso-t intravénás infúzió formájában kell beadni egy új vagy már meglévő vénás hozzáféréseken keresztül.

A beadást az alábbiak szerint kell végezni.

Hemodialízisben részesülő betegek:

Az alkalmazást akkor kell megkezdeni, ha a vérnyomás stabil, és a hemodialízis már legalább egy órája tart a betegnél.

Minden betegnél:

- A Rienso-t infúzió formájában alkalmazza az alábbiak szerint:
 - hígítson 510 mg-ot (egy injekciós üveg tartalmát) 50–250 ml steril 0,9%-os nátrium-klorid vagy steril 5%-os glükózoldattal, és legalább 15 perc alatt adja be (2-8 mg/ml vas koncentrációban).
- A Rienso infúzió minden egyes alkalmazása alatt és azt követően legalább 30 percig a betegeknél gondosan monitorozni kell a túlérzékenységi reakciók okozta panaszokat és tüneteket, beleértve a vérnyomás és a pulzus folyamatos figyelését. Továbbá, a beteget fekvő vagy félig ülő helyzetbe kell helyezni az infúzió alkalmazása alatt és azt követően legalább 30 percig.
- Csak egy injekciós üveg tartalmát alkalmazza infúzió formájában. Amennyiben indokolt, egy újabb injekciós üveg gyógyszert kell alkalmazni infúzió formájában, 2–8 nappal később.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánia
Telefonszám: +45 4677 1111
Faxszám: +45 4675 6640

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. június 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

Az egyes tagállamokban a Rienso alkalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie az országos illetékes hatósággal az oktatási program tartalmát és formáját illetően, többek közt a kommunikációs eszközökről, a forgalmazás módjairól, valamint a program minden egyéb jellemzőjéről.

Az oktatási program célja, hogy hangsúlyozza a túlérzékenységi reakciók kockázatát és az azokra vonatkozó figyelmeztetéseket, valamint a készítmény alkalmazása közben és után történő betegmonitorozás fontosságát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Rienso forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan Rienso-t fog alkalmazni, hozzáférjen az alábbi oktatási csomaghoz, illetve megkapja azt:

- egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrzőlista;
- betegfigyelmeztető kártya.

Az egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrzőlista az alábbi üzeneteket kell tartalmazza:

- Az ellenőrzőlistának jelölőnégyzeteket kell tartalmaznia az ellenőrzéshez és dokumentáláshoz:
 - annak megerősítése, hogy minden szükséges felszerelés (újraélesztő berendezés) rendelkezésre áll a ferrum-oxitol alkalmazása előtt;
 - a beteg alkalmassága;
 - ellenjavallatok és figyelmeztetések;
 - az alkalmazás időtartama;
 - félig ülő helyzet az alkalmazás alatt
 - a betegmonitorozás időtartama az alkalmazás után.

A betegfigyelmeztető kártyának az alábbi fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- információ a súlyos, többek közt halálos túlérzékenységi reakciók fokozott kockázatáról: ellenjavallatok, különleges betegpopulációk (pl. terhes nők, idősök), figyelmeztetések, a túlérzékenységi reakciók tünetei, az alkalmazást követően 30 percen keresztül, egészségügyi szakember által végzett monitorozás, figyelmeztetés az allergiás reakciók kései megjelenésére.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Feltétel	Dátum
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatot (PASS) kell lefolytatnia a túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatos biztonságossági aggályok további jellemzése céljából. A vizsgálatot a benyújtott, frissített kockázatkezelési tervnek is tartalmaznia kell. A végleges vizsgálati jelentés határideje:	2016. július 31.
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának vizsgálatot kell lefolytatnia a ferrum-oxitol-expozícióval összefüggésbe hozható túlérzékenység mechanizmusának kutatása céljából a CHMP által előírt protokollnak megfelelően. A végleges vizsgálati jelentés határideje:	2016. október 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A doboz címkéje (1, 2, 6 vagy 10 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rienso 30 mg /ml oldatos infúzió
Vas ferrum-oxitol formájában

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg vas milliliterenként.
510 mg vas/17 ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
poliglükóz-szorbitol-karboximetil-éter (PSC)
mannit
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
sósav (a pH beállításához)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió
1 db injekciós üveg
2 db injekciós üveg
6 db injekciós üveg
10 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Az injekciós üveg címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Rienso 30 mg/ml infúzió
Vas ferrum-oxitol formájában
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

510 mg/17 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rienso 30 mg/ml oldatos infúzió Vas ferrum-oxitol formájában

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. (Lásd 4 pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rienso és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rienso beadása előtt
3. Hogyan adják be a Rienso-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rienso-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rienso és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rienso egy vaskészítmény, mely hatóanyagként ferrum-oxitolt tartalmaz, és amelyet infúzióban adnak be vénába. Csökkent veseműködésű, felnőtt betegeknel, a vasraktárak kiürülése miatt kialakuló vashiányos vérszegénység kezelésére alkalmazzák.

A vas a hemoglobin képződéséhez nélkülözhetetlen elem. A hemoglobin a vörösvértestekben található molekula, amely lehetővé teszi az oxigén szállítását az egész szervezetben. Ha a szervezetben vashiány alakul ki, akkor a hemoglobin képződése zavart szenved, és ez vérszegénységhez (alacsony hemoglobinszint) vezet.

A Rienso-kezelés célja a szervezet vasraktárainak feltöltése.

2. Tudnivalók a Rienso beadása előtt

Mielőtt felírják Önnek a Rienso-t, a kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet a vashiányos vérszegénység igazolására.

Tilos Rienso-t kapnia:

- ha allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha a kórtörténetében gyógyszerallergia szerepel, vagy ha súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakciók jelentkeztek Önél más vastartalmú injekciók alkalmazása során,
- ha vastöbbllet alakul ki Önél (túl sok vas van a szervezetében),
- ha vérszegénységét nem vashiány okozza.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rienso beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha kórtörténetében gyógyszerallergia szerepel,
- ha szisztémás lupusz eritematózusban szenved,
- ha reumás ízületi gyulladásban szenved,
- ha súlyos asztmája, ekcémája vagy más allergiája van,
- ha májbetegségben szenved,
- ha immunrendszeri problémában szenved,
- ha valamilyen fertőzése van, beleértve a véráramba terjedt fertőzéseket is,
- ha Önt mágneses rezonancia vizsgálatra (MRI-vizsgálatra) jegyezték elő, mivel ez a gyógyszer befolyásolhatja a kép értékelését. Ugyanezen okból kifolyólag beszéljen kezelőorvosával vagy radiológussal, ha Ön az elmúlt 6 hónapban Rienso-t kapott, és MRI-vizsgálatra van előjegyezve.

A Rienso befolyásolhatja a vas kimutatására irányuló vérvizsgálatok eredményeinek értékelését.

Gyermekek és serdülők

A Rienso nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Rienso

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

A Rienso alkalmazását terhes nők esetében nem vizsgálták. Állatkísérletekben a szaporodásra gyakorolt káros hatást igazoltak. Ha Ön terhes, nem kaphat Rienso-t.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne.

Ha Ön fogamzóképes korban van, a kezelés során feltétlenül fogamzásgátlót kell használnia.

Ha teherbe esik a kezelés alatt, feltétlenül beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönt arról, hogy a továbbiakban alkalmazzák-e Önnél ezt a gyógyszert.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a gyógyszer hatóanyaga kiválasztódik-e az anyatejbe. Ha Ön szoptat, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt a Rienso-t beadnák Önnek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyesek szédülést, zavartságot vagy ájulásérzést tapasztalhatnak a kezelés után. Ilyen esetben ne vezessen járművet, illetve ne használjon szerszámokat vagy gépeket.

A Rienso etanolt és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kis mennyiségű –kevesebb, mint 100 mg per 17 ml-es injekciós üveg– etanolt (alkohol) tartalmaz.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 23 mg per 17 ml-es injekciós üveg nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be a Rienso-t?

Kezelőorvosa az Ön testsúlya és a vérvizsgálat eredményei alapján fogja eldönteni, hogy mennyi Rienso-t kell kapnia. A kezelés, amelyet kapni fog, a Rienso 1 vagy 2 (egyenként 510 mg-os) injekciós üvegből készített infúzióból fog állni, és mindegyik infúziót a vénába adják be. A két injekciós üveget kapó betegeknél a második infúziót kettő-nyolc nappal az első után adják be. Kezelőorvosa dönti el, hogy szükség van-e további adagokra a Rienso-ból, és mennyi ideig. Emellett figyelemmel kíséri az Ön vérvizsgálati eredményeit, hogy elkerülhető legyen a vas felhalmozódása.

A Rienso-t kezelőorvosa vagy az Ön gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni vénás infúzióban. Az infúzió beadása alatt Ön fekvő helyzetben lesz, és a vérnyomását és pulzusát figyelemmel kísérik. A Rienso-t olyan körülmények között adják be Önnek, amelyek lehetővé teszik, hogy bármilyen allergiás eseményt megfelelően és gyorsan kezelhessenek.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember minden egyes infúzió beadása alatt és után legalább 30 percig gondos megfigyelés alatt fogja tartani Önt. Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha elkezd rosszul érezni magát. Ők dönthetnek úgy, hogy leállítják az infúzió adagolását.

Ha Ön művesekezelés (hemodialízis) alatt áll, akkor a Rienso-t infúzió formájában 15 percnél hosszabb idő alatt is beadhatják a dialíziskezelés során.

Ha az előírtnál több Rienso-t kapott

Túladagolás következtében felhalmozódhat a vas a szervezetében. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi majd a vasszintjét a vasfelhalmozódás elkerülése érdekében.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások:

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért, ha a következő, **súlyos mellékhatásokra** utaló tünetek és panaszok bármelyikét észleli a kezelés alatt vagy röviddel a kezelés után: kiütés, viszketés, (hirtelen jelentkező) szédülés, ájulásérzés, (fokozódó) duzzanat, nehézlégzés, sípoló légzés vagy bármilyen más probléma, amelyet esetleg tapasztalt.

Néhány betegnél ezek az allergiás reakciók (más néven anafilaktoid reakciók) súlyossá vagy életveszélyessé válhatnak. Ezek a reakciók a szívet, valamint a keringést érintő szövödményekkel, eszméletvesztéssel járhatnak, és halált okozhatnak. Ha Ön elmúlt 65 éves, vagy olyan alapbetegsége van, mint például máj- vagy szívbetegség, az Önnél esetlegesen fellépő súlyos allergiás reakció esetén a súlyos, többek közt halállal járó következmények kockázata nagyobb lehet.

Az orvosok tudják, hogy ezek a mellékhatások előfordulhatnak, ezért az infúzió beadása alatt és azután még legalább 30 percig megfigyelés alatt tartják majd, és gondoskodnak a sürgősségi ellátás feltételeiről, ha arra lenne szükség.

Egyéb mellékhatások, amelyekről – súlyossá válásuk esetén – tájékoztatnia kell kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a nővért:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek):

- vérzés, duzzanat, véraláfutás, fájdalom, kiütés, irritáció vagy melegségérzés az infúzió/injekció beadásának helyén,

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek):

- szédülés,
- alacsony vérnyomás,
- gyengeség vagy fáradtság érzése,
- aluszékonyság vagy álmoság érzése,
- kipirulás, hőhullám,
- melegségérzés, láz,

- izzadás (beleértve az éjszakai izzadást),
- hidegrázás,
- magas vérnyomás (a vérnyomás hirtelen emelkedése),
- bőrkütiés, viszketés, a bőr vagy a körmök sötétedése, zúzódás, csalánkiütés,
- égő érzés a bőrön,
- légszomj,
- hasmenés,
- székrekedés,
- gyomorfájdalom/kellemetlen gyomortünetek,
- a has feszülése vagy felpuffadása,
- hányinger, hányás,
- elszíneződött széklet,
- ízérzékelés megváltozása,
- megnövekedett vagy csökkent étvágy,
- izom-/ízületi fájdalom vagy merevség, izomgörcsök,
- fejfájás,
- mellkasi fájdalom/kellemetlen érzés,
- hátfájás,
- eltérés a vérvizsgálatok eredményeiben (például a vas értékeiben),
- allergiás reakció beleértve a súlyos allergiás reakciót (lásd a „súlyos mellékhatások című bekezdést).

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek):

- égető, szúró, zsibbadó, bizsergő érzés a bőrön,
- kiszáradás,
- gyomorbántalom/emésztési zavar,
- orrvérzés,
- szájszárazság,
- égető vagy bizsergő érzés a nyelven/szájban,
- fokozott könnyezés,
- homályos látás,
- köszvény,
- eltérések a vérvizsgálatok eredményeiben (csökkent vércukorszint, emelkedett kálium, kóros májfunkció, a fehérvérsejtek bizonyos típusának felszaporodása, úgynevezett eozinofília).

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások (gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A következő, súlyos mellékhatásokat röviddel a Rienso beadása után tapasztalták:

- életveszélyes és halálos allergiás reakciók (anafilaxiás/anafilaktoid túlérzékenység),
- szív- és érrendszeri szövődmények, egyebek között szívroham, pangásos szívelégtelenség, szívdobogás érzése, az erek kitágulása, a pulzusszám változásai, például gyenge/kimaradó szívverés, a szívverés leállása, a szívverés és légzés leállása, a bőr és/vagy a nyálkahártyák kékes elszíneződése a vérben fennálló oxigénhiány miatt (cianózis),
- ájulás/eszméletvesztés/válaszreakciók hiánya,
- a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen jelentkező duzzadása (angioödéma), bőrkütiés,
- sípoló légzés (hörgőgörcs), köhögés, duzzanat a felső légutakban, légzési nehézség (a légvétel gyakoriságának változása), légzésképtelenség,
- torokirritáció, szorító érzés a torokban, az ajak és a nyelv duzzadása,
- viszketés és elszíneződés az injekció beadásának helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rienso-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

Beadás előtt a gyógyszert beadó szakember/személy megvizsgálja majd az injekciós üvegeket, hogy van-e rajtuk sérülésre vagy bomlásra utaló jel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rienso

- A hatóanyag a vas 30 mg/ml ferrum-oxitol formájában.
- 1 ml oldatos infúzió 30 mg vasat tartalmaz ferrum-oxitolként.
Az oldatos infúzió 17 ml-e 510 mg vasat tartalmaz ferrum-oxitol formájában.
- Egyéb összetevők: mannit, poliglükóz-szorbitol-karboximetil-éter (PSC), nárium-hidroxid (a pH beállításához), sósav (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz.

Milyen a Rienso külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Rienso fekete-vörösesbarna, oldatos infúzió.

A Rienso 17 ml-t tartalmazó injekciós üvegekben van forgalomban.

A Rienso 1, 2, 6 vagy 10 db injekciós üveget tartalmazó kiszerezésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dánia

Tel.: +45 4677 1111

Fax: +45 4675 6640

Gyártó:

Takeda Italia S.p.A.

Via Crosa, 86

28065 Cerano (NO)

Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak (lásd 3. pont):

A Rienso beadása

A Rienso csak abban az esetben adható be, ha az anaphylaxiás reakciók értékelésére és kezelésre kiképzett személyzet azonnal rendelkezésre áll. A Rienso-t intravénás infúzió formájában kell beadni egy új vagy már meglévő vénás hozzáféréseken keresztül.

A beadást az alábbiak szerint kell végezni:

Hemodialízisben részesülő betegek:

Az adagolást akkor kell megkezdeni, ha a vérnyomás stabil, és a betegnél legalább egy órányi hemodialízis már megtörtént.

Minden beteg:

- A Rienso-t infúzió formájában alkalmazza az alábbiak szerint:
 - hígítson 510 mg-ot (egy injekciós üveg tartalmát) steril 50–250 ml 0,9%-os nátrium-klorid vagy steril 5%-os glükózoldattal, és legalább 15 perc alatt adja be (2-8 mg/ml vas koncentrációban).
- A Rienso infúzió minden egyes alkalmazása alatt és azt követően legalább 30 percig a betegnél gondosan monitorozni kell a túlérzékenységi reakciók okozta panaszokat és tüneteket, beleértve a vérnyomás és a pulzusszám folyamatos figyelését. Továbbá, a beteget fekvő vagy félig ülő helyzetbe kell helyezni az infúzió alkalmazása alatt és azt követően legalább 30 percig.
- Csak egy injekciós üveg tartalmát alkalmazza infúzió formájában. Amennyiben szükséges, egy újabb injekciós üveg gyógyszert kell alkalmazni 2–8 nappal később, az alkalmazási előírás szerint.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Inkompatibilitások

- A Rienso nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve az alább felsorolt, infúzió készítésére használható oldatokat.
- A Rienso csak steril 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid vagy steril 5%-os glükózoldattal hígítható legfeljebb 2-8 mg/ml végső vas koncentrációra.
- Más, intravénás infúzió készítésére használható oldat és gyógyszerkészítmény nem alkalmazható.

Túladagolás

- A túladagolás szükség esetén vaskelátot képző szerrel kezelendő. További információért lásd az alkalmazási előírás 4.9 pontját.

Stabilitás és tárolás

- Felhasználhatósági időtartam: 48 hónap.
- Felhasználhatósági időtartam a felbontás és az infúzióhoz való hígítás után:
Az alkalmazás során a kémiai és fizikai stabilitás 96 óráig igazolt 25 °C-on.
- Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt a felbontást vagy a hígítást követően azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítményt nem használják fel azonnal, a felhasználót terheli a felelősség a felbontás utáni tárolási időért és a felhasználás előtti körülményekért, ami 25 °C-on nem haladhatja meg a 4 órát.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Nem fagyasztható!

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS INDOKOK A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELTÉTELEINEK JAVASOLT MÓDOSÍTÁSÁRA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottságnak (PRAC) a Rienso-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) értékelő jelentését, a PRAC a következő tudományos következtetésekre jutott:

Túlérzékenységi reakciók

Klinikai vizsgálatok során összesen 21 (8 súlyos és 13 nem súlyos) túlérzékenységi esetet jelentettek. A forgalomba hozatali engedély megadása óta a jelen PSUR adatlezárás időpontjáig (*data-lock point, DLP*) összesen 527, forgalomba hozatal utáni túlérzékenységi reakciós esetet jelentettek, amelyek közül több mint 50% volt súlyos, többek közt életveszélyes allergiás reakció (264 súlyos, 263 nem súlyos). Összesen 42 halálos kimenetelű esetet jelentettek. Ezek közül 29 állt összefüggésben túlérzékenységi reakciókkal: A forgalomba hozatal utáni jelentésekre jellemző korlátokon belül az alábbi jelentési ráta számolható: a 2014. június 30-i adatok alapján a túlérzékenység kumulatív, teljes körű, forgalomba hozatal utáni jelentési rátája 2 g/fő/évvel számolva: $527/266\ 914 \times 100 = 0,20\%$. A PSUR-ciklus alatt 45 új túlérzékenységi reakciós esetet jelentettek: 24 súlyos esetet, köztük egy olyan halálos esetet, amelyet az előző PSUR-ciklus alatt már jelentettek utolsó pillanatban bekövetkező esetként, illetve 21 nem súlyos esetet.

A jelen PSUR adatlezárási időpontja után 6 további, ferrum-oxitollal összefüggő halálos túlérzékenységi reakciót jelentettek. E jelentések közül kettőt a forgalomba hozatali engedély jogosultja utolsó pillanatban tett jelentést foglalt a jelen PSUR-ba. A jelen PSUR értékelésre történő benyújtását követően még további négy esetet jelentettek. Mind a hat halálos túlérzékenységi esetet az Amerikai Egyesült Államokban jelentették, és ezek olyan idős (65 év feletti) betegeket érintettek, akiknél társbetegségek álltak fenn. Az egyik beteg esetében szerepelt gyógyszerallergia a kórtörténetében. A 6 esetből 5 esetben a ferrum-oxitolt intravénás injekció formájában adták be (gyors vagy lassú beadással), a fennmaradó egy esetben az alkalmazás módja nem ismert.

Figyelembe kell venni, hogy a 35 halálos túlérzékenységi reakciós eset közül 28 idős (65 év feletti) beteg esetében történt. Nincs bizonyíték arra, hogy az ilyen túlérzékenységi reakciók kockázata fokozottan fennállna idős betegeknél, ugyanakkor, ezeknél a betegeknél nagyobb a szövődmények kialakulásának kockázata.

Figyelembe véve a túlérzékenységi reakciós esetek (súlyos, nem súlyos), többek között a 35 halálos eset kumulatív számát, a PRAC úgy határozott, hogy a kockázat-minimalizálásra irányulóan további intézkedéseket hoz, a korábbi PSUR-nak már részét képező intézkedések mellett, emellett javasolja a 65 év feletti vagy társbetegséggel rendelkező betegeknél jelentkező túlérzékenységi reakciók súlyosságára intő figyelmeztetéseknek az Alkalmazási előírás 4.4 pontjába történő foglalását.

A mágneses rezonancias képalkotó (MRI) vizsgálatokkal való interferencia

Eddig még nem történtek MRI-vizsgálatokkal való interferenciával kapcsolatos forgalomba hozatal utáni spontán jelentések. A jelen PSUR tartalmaz egy, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szolgáltatott további irodalmi áttekintést, amely 9 olyan releváns publikációt azonosít, amely a ferrum-oxitol és az MRI közötti kapcsolatról szól. Négy olyan esetismertetést publikáltak, amelyben leírták a ferrum-oxitol szupramágneses hatását az MR felvételeken, kihangsúlyozva annak fontosságát, hogy a radiológus tisztában legyen azzal, hogy a beteg az utóbbi időben ferrum-oxitolt kapott. A korlátozott számú esetismertetés alapján a ferrum-oxitol egyedi kristályszerkezetéből eredő, MR felvételek értelmezését befolyásoló hatása elsődlegesen az alkalmazás első néhány hetében észrevehető, és az állatkísérletek szerint 3 hónapon belül elmúlik. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azon a véleményen van, hogy a jelenlegi EU Alkalmazási előírás pontosan tükrözi az aktuális szakirodalmi adatokat, és megfelelő útmutatást ad az EU orvosai számára. Ugyanakkor, a forgalomba hozatali engedély jogosultja tudomásul veszi, hogy Rostoker és Cohen

legalább 6 hónap szünetet ír elő a ferrum-oxitol legutóbbi alkalmazása, valamint az MRI-vizsgálat között, a Storey és munkatársai által publikált, 6 egészséges önkéntes bevonásával végzett vizsgálat eredményei alapján. Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja a PRAC egyetértésével javasolja a jelen figyelmeztetésnek az Alkalmazási előírás 4.4 pontjába történő foglalását a jelen PSUR részeként, leírva azt, hogy az MRI-vizsgálatokkal való interferencia a ferrum-oxitol alkalmazását követő akár 6 hónapban is előfordulhat.

Ezért, figyelembe véve a túlérzékenységi reakciókkal és a mágneses rezonanciás képalkotó (MRI) vizsgálatokkal való interferenciával kapcsolatosan rendelkezésre álló adatokat, a PRAC úgy vélte, hogy a kísérőiratok és a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása indokolt.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély feltételei módosításának indoklása

A Rienso-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP megállapította, hogy a ferrum-oxitol hatóanyagot tartalmazó gyógyszer előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély feltételeinek a módosítását javasolja.