

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Rienso 30 mg / ml innrennslislyf, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausn inniheldur 30 mg af járni sem ferumoxytol.

Hvert hettuglas með 17 ml af lausn inniheldur 510 mg af járni sem ferumoxytol.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Svört til rauðbrún lausn

Osmólalstyrkur: 270-330 mosm/kg

pH: 6,5 til 8,0

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Rienso er ætlað til gjafar í bláæð til meðferðar á járnskortsblóðleysi hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm.

Greining á járnskorti verður að byggjast á viðeigandi prófunum á rannsóknarstofu (sjá kafla 4.2).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Rienso skal aðeins gefa þegar starfsfólk með þjálfun í að meta og bregðast við bráðaofnæmisviðbrögðum er til taks án tafar í umhverfi þar sem hægt er að tryggja fullnægjandi aðstöðu til endurlífgunar.

Fylgjast skal náð með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða, þ.m.t. hafa eftirlit með blóðþrýstingi og púlsi, meðan á gjöf Rienso stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir hvert innrennsli með Rienso. Auk þess skal koma sjúklingum fyrir í liggjandi eða háfliggjandi stöðu meðan á innrennslinu stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir að því lýkur (sjá kafla 4.4).

### Skammtar

#### *Meðferð*

Ráðlögð meðferð með Rienso byggist á blóðrauðagildum sjúklings fyrir meðferð og líkamsþyngd, sbr. töflu 1.

Hver 510 mg skammtur er gefinn með innrennsli í bláæð á a.m.k. 15 mínútum. Þegar sjúklingurinn fær tvo skammta skal seinna 510 mg innrennslið fara fram 2 til 8 dögum síðar í samræmi við töflu 1.

**Tafla 1: Ráðlögð skömmtun Rienso**

	<b>Heildarmagn sem ráðlagt er að gefa af Rienso mg af járni (fjöldi hettuglasa)</b>	
<b>Blóðrauði</b>	<b>≤50 kg líkamsþyngd</b>	<b>&gt;50 kg líkamsþyngd</b>
>10-12 g/dl	510 mg járni (1 hettuglas)	2 × 510 mg járni (2 hettuglös)
≤10 g/dl	2 × 510 mg járni (2 hettuglös)	2 × 510 mg járni (2 hettuglös)

Hámarksheildarskammtur er 1.020 mg (2 hettuglös) en ekki má gefa tvo skammta af Rienso á sama tíma.

Rienso skal ekki gefið sjúklingum ef blóðrauði þeirra er meiri en 12 g/dl, metun transferríns í sermi (TSAT) er meiri en 50% eða ferrítín er meira en 800 ng/ml (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar skulu fara í endurmat a.m.k. einum mánuði eftir að þeir ljúka meðferð með Rienso og skal endurmatið fela í sér rannsóknir á blóðbreytum og magni járns í blóði.

#### *Endurtekin meðferð*

Til að viðhalda markgildi blóðrauða má gefa Rienso eftir að sjúklingur hefur verið metinn aftur og járnkortur staðfestur. Við viðhaldsmeðferð og eftirlit með sjúklingum skal fylgja ráðleggingum í nýjustu leiðbeiningum (t.d. Revised European Best Practice Guidelines).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rienso hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Því skal ekki gefa börnum og unglíngum yngri en 18 ára Rienso (sjá kafla 5.1).

#### *Sérstakir sjúklingahópar - sjúklingar í blóðskilun*

Sjúklingum í blóðskilun skal gefa Rienso þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur og sjúklingurinn hefur lokið a.m.k. eina klukkustund í blóðskilun.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Rienso hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; klínísk reynsla er takmörkuð við 8 sjúklinga. Hjá sjúklingum með truflun á lifrarstarfsemi ætti gjöf á járni í æð aðeins að fara fram að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu. Ekki er mælt með neinni breytingu á skömmtum frá töflu 1.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð með innrennsli.

Gefa skal Rienso sem innrennsli í 50–250 ml af sæfðu 0,9% natríumklóríði eða sæfðum 5% glúkósa í a.m.k. 15 mínútur (sjá kafla 6.3 og 6.6).

### **4.3 Frábendingar**

Ekki má nota Rienso þegar um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir virka efninu, Rienso eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Sjúklinga með sögu um þekkt lyfjaofnæmi, þ.m.t. fyrir öðrum járnlyfjum sem gefin eru með innrennsli

- Vísbendingar um járnafhleðslu
- Blóðleysi sem er ekki vegna járnskorts

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Ofnæmisviðbrögð

Járnlyf sem gefin eru með inndælingu geta valdið ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. alvarlegum og mögulega banvænum bráðaofnæmisviðbrögðum/bráðaofnæmislíkum viðbrögðum. Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum hjá fólki sem hefur áður fengið skammta af járnfléttum (iron complexes) með inndælingu án þess að slík viðbrögð hafi komið fram.

Aukin áhætta er hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi, m.a. lyfjaofnæmi, þ.m.t. sjúklingar með sögu um slæman astma, exem eða aðra ofnæmistilhneigingu (sjá kafla 4.3).

Einnig er aukin hætta á ofnæmisviðbrögðum við járnfléttum sem gefin eru með inndælingu hjá sjúklingum með ónæmis- eða bólgusjúkdóma (t.d. rauða úlfa, iktsýki).

Rienso skal aðeins gefa þegar starfsfólk með þjálfun í að meta og bregðast við bráðaofnæmisviðbrögðum er til taks án tafar í umhverfi þar sem hægt er að tryggja fullnægjandi aðstöðu til endurlífgunar. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða, þ.m.t. hafa eftirlit með blóðþrýstingi og púlsi, meðan á gjöf Rienso stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir hvert innrennsli með Rienso. Auk þess skal koma sjúklingum fyrir í liggjandi eða háfliggjandi stöðu meðan á innrennslinu stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir að því lýkur.

Ef ofnæmisviðbrögð eða einkenni óþols koma fram meðan á lyfjagjöfnni stendur á að stöðva meðferðina tafarlaust. Aðstaða til endurlífgunar og búnaður til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmislík viðbrögð á að vera til staðar, þ.m.t. 1:1.000 adrenalínlausn til inndælingar. Veita á til viðbótar meðferð með andhistamínnum og/eða barksterum ef við á.

Eftir markaðssetningu Rienso hafa komið fram banvæn og lífshættuleg ofnæmisviðbrögð. Á meðal klínískra einkenna voru bráðaofnæmisviðbrögð sem leiddu til hjartastopps/hjarta- og öndunarstopps, klínískt marktæks lágþrýstings, yfirliðs og svörunarleysis (unresponsiveness) (sjá kafla 4.8).

Hjá öldruðum sjúklingum (> 65 ára) eða sjúklingum með marga samhliða sjúkdóma sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð geta afleiðingarnar verið alvarlegri.

##### Lágþrýstingur

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í formi lágþrýstings af klínískri þýðingu. Lágþrýstingur kann að fylgja gjöf á Rienso, með eða án merkja um ofnæmi (sjá kafla 4.8).

Hafa skal gætur á hugsanlegum teiknum og einkennum lágþrýstings hjá sjúklingum eftir hverja gjöf á Rienso.

##### Járnafhleðsla

Rienso má ekki gefa sjúklingum með járnafhleðslu. Rienso má ekki gefa sjúklingum ef blóðrauði þeirra er meiri en 12 g/dl, metnun transferríns í sermi (TSAT) er meiri en 50% eða ferrítín er meira en 800 ng/ml (sjá kafla 4.2).

##### Ónæmissjúkdómur eða sýking

Gæta skal varúðar við gjöf á jární í æð þegar sjúklingurinn er með ónæmissjúkdóm eða bráða eða langvinna sýkingu. Ekki er mælt með því að gefa sjúklingum með blóðsýkingu (bacteraemia) Rienso.

##### Endurtekin meðferð/langtímanotkun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum varðandi endurtekna meðferð með Rienso og engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir varðandi langtímameðferð. Sjá upplýsingar um notkun eftir markaðssetningu í kafla 5.1.

### Etanól- og natríuminnihald

Lyfið inniheldur smávegis etanól (alkóhól), minna en 100 mg í hverju 17 ml hettuglasi.

Lyfið inniheldur minna en 23 mg af natríum í hverju 17 ml hettuglasi, þ.e.a.s er nær „natríumfrítt“.

### Segulóm skoðun (MRI)

Gjöf á Rienso kann að hafa tímabundin áhrif á greiningarhæfni segulóm skoðunar (MRI).

Fyrirhugaðar segulóm skoðanir ættu að fara fram áður en Rienso er gefið.

Áhrifin á segulóm skoðanir á æðum vara í u.þ.b. 1-2 daga en áhrifin á myndgreiningar vefja kunna að vara í allt að 6 mánuði.

Segulóm skoðunarmyndir er hægt að túlka fyrr á grundvelli vitneskju um nýlega gjöf á Rienso eða með því að notast við T1-vigtaðar eða róteindaþéttivigtaðar (proton density-weighted) MR púlsaraðir.

Rienso truflar ekki röntgenmyndatöku, sneiðmyndatöku (CT), jáeindaskönnun (PET), einfótónu-sneiðmyndatöku (SPECT), ómskoðun eða geislamyndatöku.

### Truflun á sermisprófum

Í 24 klst. frá því að Rienso er gefið kann járn í blóði og transferrínbundið járn að mælast óeðlilega hátt í rannsóknarstofuprófunum vegna þess að járníð í Rienso fléttunni (complex) mælist einnig.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á lyfjamilliverkunum. Eins og gildir um öll járnlyf sem eru gefin í æð minnkar frásog járn sem er tekið inn samhliða.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri og meðganga

Engar fullnægjandi vel stýrðar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Rienso á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þess vegna verður að meta vandlega áhættu/ávinningi fyrir notkun á meðgöngu og Rienso á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (sjá kafla 4.4).

Blóðleysi vegna járnskorts sem kemur fram á fyrsta þriðjungi meðgöngu má í mörgum tilvikum meðhöndla með járn til inntöku. Meðferð með Rienso á að takamarka við annan og síðasta þriðjung meðgöngu ef metið er að ávinningur vegi upp á móti hugsanlegri áhættu fyrir bæði móðurina og fóstrið.

Ekki er mælt með notkun Rienso hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota viðunandi getnaðarvarnir.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort Rienso skilst út í brjóstamjólk kvenna. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf úr dýrarannsóknnum hafa sýnt útskilnað Rienso í mjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með Rienso.

## Frjósemi

Engar aukaverkanir á frjósemi eða almenna æxlunargetu komu fram hjá fullorðnum rottum (sjá kafla 5.3). Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum komu fram aukaverkanir á kynþroska og getu til að eignast unga í F1-kynslóðinni (sjá kafla 5.3).

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rienso kann að hafa væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sundli, rugli eða vönkun eftir að Rienso er gefið skulu hvorki aka né nota vélar þangað til einkennin eru horfin.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Í klínískum rannsóknum með 1.562 þátttakendum með langvinnan nýrnasjúkdóm komu fram aukaverkanir hjá 7,9% sjúklinga sem fengu Rienso. Þar af töldust 0,2% alvarlegar.

Aukaverkanirnar sem oftast var tilkynnt um voru einkenni frá meltingarvegi (niðurgangur, hægðatregða, ógleði og uppköst), höfuðverkur, sundl og lágbrýstingur, og komu þær allar fyrir hjá innan við 2,5% sjúklinga. Alvarleg ofnæmis- eða lágbrýstingsviðbrögð eru sjaldgæf (innan við 1 tilfelli hjá hverjum 100 sjúklingum) og var greint frá slíkum viðbrögðum hjá 0,2% þátttakenda (3/1562) með langvinnan nýrnasjúkdóm sem fengu Rienso í klínísku rannsóknunum. Í einu af þessum þremur tilfellum komu einnig fram ofnæmislík viðbrögð.

#### Samantekt á aukaverkunum í töflu

Í töflu 2 má sjá allar aukaverkanir sem komu fram í klínísku rannsóknunum, þar sem 1562 þátttakendur með langvinnan nýrnasjúkdóm fengu tvær 510 mg inndælingar af Rienso með 2 til 8 daga millibili og eftir að lyfið kom á markað.

**Tafla 2: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

FLOKKUN EFTIR LÍFFÆRUM	ALGENGAR (≥1/100 til <1/10)	SJALDGÆFAR (≥1/1.000 til <1/100)	MJÖG SJALDGÆFAR (≥1/10.000 til <1/1.000)	TÍÐNI EKKI ÞEKKT (EKKI HÆGT AÐ ÁÆTLA TÍÐNI ÚT FRÁ FYRIRLIGGJANDI GÖGNUM)
Blóð og eitlar			Eósínfíklafjöld	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi, þ.m.t. bráðafnæmi*		Lífshættuleg bráðafnæmisviðbrögð/ bráðafnæmislík viðbrögð*
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst Aukin matarlyst	Ofþornun Þvagsýrugigt Blóðkalíumhækkun	

FLOKKUN EFTIR LÍFFÆRUM	ALGENGAR (≥1/100 til <1/10)	SJALDGÆFAR (≥1/1.000 til <1/100)	MJÖG SJALDGÆFAR (≥1/10.000 til <1/1.000)	TÍÐNI EKKI ÞEKKT (EKKI HÆGT AÐ ÁÆTLA TÍÐNI ÚT FRÁ FYRIRLIGGJANDI GÖGNUM)
Taugakerfi		Sundl Bragðskynstruflun Höfuðverkur Svefnhöfgi Sviðatilfinning	Náladofi	Yfirlið Svörunarleysi (unresponsiveness) Skert meðvitund
Augu			Aukin táramyndun Þokusýn	
Hjarta				Hraðtaktur/ hjartsláttartruflanir Hjartastopp Hjarta- og öndunarstopp Hjartadrep Blámi (cyanosis) Hjartabilun (congestive heart failure)
Æðar		Lágþrýstingur (lágþrýstingur, lækkaður blóðþrýstingur) Andlitsroði (andlitsroði, hitasteypur) Háþrýstingur (háþrýstingur, illkynja háþrýstingur)		Æðavíkkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Blóðnasir	Berkjukrampi Hósti Oföndun Súrefnisþurrð Bjúgur í barkakýli Bjúgur í koki Öndunarstopp Öndunarbílun Erting í hálsi Herpingur í hálsi Blísturshljóð við öndun
Meltingarfæri		Niðurgangur Hægðatregða Ógleði Kviðverkur (þaninn kviður, verkur ofarlega í kvið, óþægindi í kviðarholi) Uppköst Upplitaðar hægðir	Munnþurrkur Meltingartruflanir Tungusviði	Bólgnar varir Bólgin tunga
Lifur og gall			Óeðlileg lifrarstarfsemi	

<b>FLOKKUN EFTIR LÍFFÆRUM</b>	<b>ALGENGAR (≥1/100 til &lt;1/10)</b>	<b>SJALDGÆFAR (≥1/1.000 til &lt;1/100)</b>	<b>MJÖG SJALDGÆFAR (≥1/10.000 til &lt;1/1.000)</b>	<b>TÍÐNI EKKI ÞEKKT (EKKI HÆGT AÐ ÁÆTLA TÍÐNI ÚT FRÁ FYRIRLIGGJANDI GÖGNUM)</b>
Húð og undirhúð		Útbrot (útbrot, útbreidd útbrot, kláðaútbrot, ofsakláði) Kláði (útbreiddur kláði) Flekkblæðing Svitamyndun (ofsvitnun, nætursviti) Upplitun húðar Húðviðbrögð		Ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðva-/liðverkur eða stírðleiki (liðverkur, vöðvaverkur, máttleysi í vöðvum, stírðleiki í stoðkerfi) Bakverkur Vöðvakrampi		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað (mar, verkur, viðbrögð, þroti, hiti, blæðing, erting, útbrot á innrennslis-/stungustað)	Þreyta (þróttleysi, þreyta) Brjóstverkur (óþægindi fyrir brjósti, brjóstverkur) Kuldaþrollur Hiti (hitatilfinning, sóthiti)		Upplitun á stungustað kláði á stungustað
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun ferrítins í sermi	Lækkun glúkósa í blóði	Enginn púls Skert súrefnismettun
Áverkar og eitranir		Mar		

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Í klínískum rannsóknum voru þær aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt og komu fyrir hjá ≥2 sjúklingum í Rienso meðferð m.a. lágþrýstingur, bólga á stungustað, aukið ferrítín í sermi, brjóstverkir, niðurgangur, sundl, flekkblæðing, kláði, langvinn nýrnabilun og ofsakláði.

\*Eftir markaðssetningu Rienso hafa komið fram banvæn og lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).



## 4.9 Ofskömmtun

Engin gögn úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um ofskömmtun á Rienso hjá mönnum. Eftir markaðsetningu fengu nokkrir sjúklingar of stóran skammt af Rienso, á bilinu frá 1 g á 1 degi til 2,5 g á 21 degi. Aðeins eitt tilfelli minniháttar útbrotá kom fram. Ofskömmtun Rienso kann að leiða til járnuppsöfnunar á geymslustöðum í líkamanum, sem getur hugsanlega leitt til vefjajárnsútfellinga (haemosiderosis).

Reglulegt eftirlit með rannsóknarbreytum járnforða, svo sem ferrítíni í sermi og metnun transferríns, gerir kleift að greina járnuppsöfnun. Þó skal gæta varúðar við túlkun á járn magni í sermi í 24 klst. frá því að Rienso er gefið, því járn í blóði og transferrínbundið járn kann að mælast of hátt í rannsóknarstofuprófunum þar sem járníð í Rienso mælist einnig. Nánari upplýsingar um járnófhleðslu er að finna í kafla 4.4 og skammtaleiðbeiningar er að finna í kafla 4.2.

Veita skal meðferð við ofskömmtun, ef þörf krefur með lyfi sem klóbíndur járn (iron chelating agent).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Liggur ekki fyrir, ATC-flokkur: Liggur ekki fyrir

#### Verkunarháttur

Rienso er kvoðulausn með járn-kolvetnisflétu. Í lyfinu eru járnóxíðagnir með járnóxíðkjarna sem er umlukinn skel úr fjölgúkósa-sorbítól-karboxýmetýleteri. Skelin einangrar lífvirka járníð frá plasmabáttum þar til járn-kolvetnisfléttan fer í stórátfrumnakerfi í netþekjuvef lifrarinnar, miltans og beinmergjá. Járninu er svo sleppt innan frumu úr járn-kolvetnisfléttunni inni í blóðrunum í stórátfrumum. Járníð fer svo annað hvort í járnforðabúr innan frumunnar (t.d. ferrítín) eða er flutt í transferrín í plasma til flutnings í rauðfrumuförvera til að mynda blóðrauða.

#### Klínísk verkun og öryggi

Öryggi og verkun Rienso (uppsafnaður skammtur 1,02 g) til meðferðar á járnskorti hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm og járnskortsblóðleysi voru metin í þremur slembuðum, opnum, klínískum samanburðarrannsóknum (rannsóknum 1, 2 og 3). Helstu niðurstöður um verkun á degi 35 úr samanburðarluta hvernar rannsóknar eru sýndar í töflu 3. Þar á meðal eru upphafsgildi og meðalbreyting fram til dags 35 á blóðrauða (Hgb, g/dl), metnun transferríns (TSAT, %) og ferrítíni (ng/ml), sem og hlutfall þátttakenda með blóðrauðasvörun („Hgb-svarendur“) á degi 35 (skilgreint sem hlutfall þátttakenda með aukningu á blóðrauða um a.m.k. 1,0 g/dl) í hverjum meðferðarhópi í rannsókn 1, 2 og 3.

**Tafla 3: Samantekt á endapunktum verkunar á degi 35 (þýði skv. meðferðaráætlun)**

Endapunktur	Rannsókn 1 Langvinnur nýrnasjúkdómur, án skilunar		Rannsókn 2 Langvinnur nýrnasjúkdómur, án skilunar		Rannsókn 3 Langvinnur nýrnasjúkdómur, með blóðskilun	
	Rienso n = 226	Járn til inntöku n = 77	Rienso n = 228	Járn til inntöku n = 76	Rienso n = 114	Járn til inntöku n = 116
Hgb í upphafi (meðalt. ± SD, g/dl)	<b>9,9</b> ± 0,8	<b>9,9</b> ± 0,7	<b>10,0</b> ± 0,7	<b>10,0</b> ± 0,8	<b>10,6</b> ± 0,7	<b>10,7</b> ± 0,6
Breyting á Hgb frá upphafi til dags 35 (meðalt. ± SD, g/dl)	<b>1,2*</b> ± 1,3	<b>0,5</b> ± 1,0	<b>0,8*</b> ± 1,2	<b>0,2</b> ± 1,0	<b>1,0*</b> ± 1,1	<b>0,5</b> ± 1,1
Hlutfall Hgb-svarenda (%)	<b>51,8</b>	<b>19,5</b>	<b>39,0</b>	<b>18,4</b>	<b>49,1</b>	<b>25,0</b>
TSAT í upphafi (meðalt. ± SD, %)	<b>9,8</b> ± 5,4	<b>10,4</b> ± 5,2	<b>11,3</b> ± 6,1	<b>10,1</b> ± 5,5	<b>15,7</b> ± 7,2	<b>15,9</b> ± 6,3
Breyting á TSAT frá upphafi til dags 35 (meðalt. ± SD, %)	<b>9,2</b> ± 9,4	<b>0,3</b> ± 4,7	<b>9,8</b> ± 9,2	<b>1,3</b> ± 6,4	<b>6,4</b> ± 12,6	<b>0,6</b> ± 8,3
Ferrítín í upphafi (meðalt. ± SD, ng/ml)	<b>123,7</b> ± 125,4	<b>146,2</b> ± 136,3	<b>146,1</b> ± 173,6	<b>143,5</b> ± 144,9	<b>340,5</b> ± 159,1	<b>357,6</b> ± 171,7
Breyting á ferritíni frá upphafi til dags 35 (meðalt. ± SD, ng/ml)	<b>300,7</b> ± 214,9	<b>0,3</b> ± 82,0	<b>381,7</b> ± 278,6	<b>6,9</b> ± 60,1	<b>233,9</b> ± 207,0	<b>-59,2</b> ± 106,2

\* p<0,001 fyrir aðalendapunkt verkunar  
Hgb = blóðrauði; TSAT = metnun transferríns; SD = staðalfrávik

Í öllum þremur rannsóknum var sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm og járnskortsblóðleysi slembiraðað í meðferð með Rienso eða járn til inntöku. Rienso var gefið sem tvær 510 mg inndælingar í bláæð (með 2 til 8 daga millibili). Járn til inntöku (ferrófúmarat) var gefið í heildardagskammtinum 200 mg hreint járn í 21 dag. Helsta viðmið rannsóknarinnar var breyting á blóðrauðamagni frá upphafi til dags 35. Þátttakendur í rannsóknum 1 og 2 voru sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm sem voru ekki í skilun, en í rannsókn 3 voru þátttakendurnir sjúklingar í blóðskilun.

Í rannsókn 1 var meðalaldur sjúklinga 66 ár (á bilinu 23 til 95 ára); 60% voru kvenkyns; 65% voru hvítir, 32% voru svartir og 2% voru af öðrum kynþáttum. 42% sjúklinga í Rienso hópnun og 44% sjúklinga í hópnun sem fékk járn til inntöku voru á lyfjum sem örva rauðkornamyndun (ESA-lyfjum) í upphafi.

Í rannsókn 2 var meðalaldur sjúklinga 65 ár (á bilinu 31 til 96 ára); 61% voru kvenkyns; 58% voru hvítir, 35% voru svartir og 7% voru af öðrum kynþáttum. 36% sjúklinga í Rienso hópnun og 43% sjúklinga í hópnun sem fékk járn til inntöku voru á ESA-lyfjum í upphafi.

Í rannsókn 3 var meðalaldur sjúklinga 60 ár (á bilinu 24 til 87 ára); 43% voru kvenkyns; 34% voru hvítir, 59% voru svartir og 7% voru af öðrum kynþáttum. Allir sjúklingar voru á ESA-lyfjum í upphafi.

Eftir að hafa lokið samanburðarluta hveirrar 3. stigs rannsóknar gátu þeir sjúklingar sem voru með járnskort og blóðlausir valið um að fara aftur í meðferð og fá tvær 510 mg inndælingar í bláæð af Rienso til viðbótar, þannig að uppsafnaður heildarskammtur yrði 2,04 g. Alls 69 sjúklingar fengu

2,04 g uppsafnaðan heildarskammt. Aukaverkanir eftir þessa viðbótarskammta af Rienso voru svipaðar að eðli og tíðni og þær sem komu fram eftir fyrstu tvær inndælingarnar í bláæð.

Í víxlaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu fengu 713 sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm stakan 510 mg skammt af Rienso og lyfleysu. Aukaverkanir sem greint var frá hjá þessum sjúklingum voru svipaðar að eðli og tíðni og þær sem komu fram í öðrum klínískum rannsóknum.

### Reynsla eftir markaðssetningu af blóðskilunarstofum í Bandaríkjunum

Á meðal gagna sem voru rannsökuð afturvirkir af þremur stærstu blóðskilunarstofum í Bandaríkjunum yfir 1 árs tímabil voru upplýsingar um meðferð meira en 8.600 sjúklinga sem fengu meira en 33.300 skammta af Rienso; næstum því 50% sjúklinganna fengu viðbótarskammta eða alls 4 eða fleiri skammta. Meðaltal blóðrauðamagns jókst (0,5-0,9 g/dl) eftir meðferð og varð stöðugt við 11-11,7 g/dl á 10 mánaða tímabili eftir síðasta skammt; engar nýjar öryggisvísbendingar komu fram þegar viðbótarskammtar voru gefnir.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Rienso hjá einum eða fleiri undirhópum barna í meðferð við járnskortsblóðleysi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf Rienso hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 5D og í blóðskilun. Rienso syndi skammtaháð og afkastagetutakmarkað brotthvarf úr plasma með u.þ.b. 16 klst. helmingunartíma hjá mönnum. Úthreinsun minnkaði eftir því sem Rienso skammtar voru auknir. Dreifingarrúmmál var í samræmi við plasmarúmmál. Meðaltal hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) og lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) jukust eftir því sem skammtar voru stærri. Áætluð gildi úthreinsunar og dreifingarrúmmáls eftir tvo 510 mg skammta af Rienso sem voru gefnir í bláæð innan 24 klst. voru 69,1 ml/klst. og 3,3 l, í sömu röð.  $C_{max}$  og tími fram að hámarksþéttni ( $t_{max}$ ) voru 206 µg/ml og 0,32 klst. Hraði innrennslis hafði engin áhrif á lyfjahvarfabreytur Rienso. Enginn kynjamunur kom fram á lyfjahvarfabreytum Rienso. Rienso er ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, staðbundnu þoli og ónæmiseiturhrifum. Í 4 vikna rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum eftir 26 vikna tímabil án lyfjagjafar (recovery) komu fram breytingar í lifur (bláðing, staðbundin eða dreifð, blóðdrep (hemorrhagic necrosis), langvinn bólga og/eða ofvöxtur í gallrás) hjá kvendýrum (uppsafnaðir skammtar hjá skammtahópunum svara til 5,1 og 10,5 sinnum uppsafnaðra meðferðarskammta hjá mönnum (2 x 510 mg Fe) hjá 60 kg manni). Þessi áhrif komu ekki fram hjá karldýrum í þessari rannsókn eða í 13 vikna rannsókninni á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum (án tímabils án lyfjagjafar). Eins og kemur fram í klínískum upplýsingum eru engar vísbendingar um að þessi áhrif sem koma fram hjá kvenrottum hafi þýðingu hjá mönnum.

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru gerðar á Rienso.

Engar aukaverkanir á frjósemi eða almenna æxlunargetu komu fram hjá rottum sem fengu Rienso í bláæð, við skammta sem voru allt að 18 mg Fe/kg/dag (sem samsvarar 2,9 mg Fe/kg/dag hjá mönnum).

Þegar Rienso var gefið á tímabilinu þegar líffæri myndast hjá rottum við skammta sem hafa eitúrhreif á mæður, eða 100 mg Fe/kg/dag, leiddi það til minni fósturþyngdar.

Hjá kaninum leiddi gjöf á Rienso á tímabilinu þegar líffæri myndast til lægri fósturþyngdar og ytri vansköpunar og/eða vansköpunar í mjúkvefjum (vansnúinna (malrotated) eða beygðra framlima og vansnúinna afturlima, innra vatnshöfuðs, heilaleysis, klofins góms og smárrar tungu) við háa skammtinn 45,3 mg Fe/kg/dag í 14 daga (sem samsvarar 14,6 mg Fe/kg/dag hjá mönnum) sem olli aðeins minniháttar eitúrhreifum á móður.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum seinkaði kynþroska hjá karlkyns ungum við háa skammtinn 60 mg Fe/kg/dag (sem samsvarar 9,7 mg Fe/kg/dag hjá mönnum). Hjá kvenkyns ungum á miðlungsstóra skammtinum 30 mg Fe/kg/dag og háa skammtinum 60 mg Fe/kg/dag (sem samsvarar annars vegar 4,8 mg Fe/kg/dag og hins vegar 9,7 mg Fe/kg/dag hjá mönnum) seinkaði kynþroska auk þess sem truflun á gangferli kom fram hjá sumum kvendýrum. Getan til að eignast unga (æxlunargeta) minnkaði hjá karldýrum á stórum skammti og hjá kvendýrum á miðlungsstórum og stórum skammti, óháð því hvort karldýr af F1-kynslóð voru þöruð við F1 kvendýr eða F1 karldýr þöruð við kvendýr sem voru ekki útsett fyrir lyfinu og öfugt.

Í rannsókn á mjólkurmyndun hjá rottum mældist örlítill útskilnaður Rienso eða geislavirkni af völdum Rienso í mjólk eftir stakan skammt í bláæð af u.þ.b. 100 mg Fe/kg (sem samsvarar 16,1 mg Fe/kg hjá mönnum, u.þ.b. 2 sinnum ráðlagður 510 mg skammtur fyrir menn á grundvelli mg/m<sup>2</sup>) af ómerktu, <sup>59</sup>Fe- eða <sup>14</sup>C-merktu lyfi sem var gefið mjólkandi rottum 10-11 dögum eftir fæðingu, sem náði hámarki 8 til 24 klst. eftir að lyfið var gefið.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Fjölgjúkósa-sorbítól-karboxýmetýleter (PSC)

Mannítól

Vatn fyrir stungulyf

Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

Saltsýra (til að stilla pH)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar, að undanskildum þeim sem talin eru upp í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

48 mánuður.

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar og eftir þynningu fyrir innrennsli: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 96 klukkustundir við 25 °C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið þegar í stað. Sé það ekki gert eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu ekki að vera lengri en 4 klukkustundir við 25 °C.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Rienso má eingöngu blanda við sæft 9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) eða sæfðan 5% glúkósa upp að lokastyrkleikanum 2-8 mg af járni í hverjum ml.

Ekki skal nota neinar aðrar þynningarlausnir og meðferðarlyf til gjafar í bláæð. Sjá leiðbeiningar í kafla 4.2 um þynningu lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Má ekki frjósa.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

17 ml lausn í hettuglasi (úr gleri af gerð I) með tappa (úr klórbútýlgúmmí) og áþrykktri hettu úr áli.

Fæst í pakkningastærðum með 1, 2, 6 eða 10 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

*Gjöf Rienso*

Hettuglösin eru einungis einnota.

Skyggna skal hettuglösin til að tryggja að ekki séu neinar agnir eða skemmdir til staðar áður en lyfjagjöfin fer fram.

Rienso skal gefa með innrennsli í bláæð um nýjan eða tiltækan íkomustað.

Lyfjagjöf skal fara fram eins og hér segir:

### Sjúklingar í blóðskilun:

Lyfjagjöf skal hefjast þegar blóðþrýstingur er stöðugur og sjúklingurinn hefur lokið a.m.k. einni klst. í blóðskilun.

### Allir sjúklingar:

- Gefið Rienso sem innrennsli með eftirfarandi hætti:
  - 510 mg (eitt hettuglas) þynnt í 50-250 ml af sæfðu 0,9% natríumklóríði eða sæfðum 5% glúkósa, gefið á a.m.k. 15 mínútum (styrkur 2-8 mg af járn í hverjum ml).
- Fylgjast skal náði með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða, þ.m.t. hafa eftirlit með blóðþrýstingi og púlsi, meðan á gjöf Rienso stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir hvert innrennsli með Rienso. Auk þess skal koma sjúklingum fyrir í liggjandi eða hálfleggjandi stöðu meðan á innrennslinu stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir að því lýkur.
- Gefið stakt hettuglas með innrennsli. Annað hettuglas af lyfinu skal gefa með innrennsli tveimur til átta dögum síðar ef við á.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmörk  
Sími: +45 4677 1111  
Bréfasími: +45 4675 6640

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/774/001

EU/1/12/774/002

EU/1/12/774/003

EU/1/12/774/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. júní 2012

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en notkun Rienso hefst í hverju aðildarríki fyrir sig skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi um innihald og form fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, fyrirkomulag varðandi dreifingu og aðra þætti áætlunarinnar, við þar til bær yfirvöld.

Fræðsluáætluninni er ætlað að undirstrika áhættu og varnaðarorð vegna ofnæmisviðbragða og vöktunar sjúklunga við og á eftir gjöf.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Rienso er markaðssett, hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að noti Rienso, aðgang að/fái afhentan eftirfarandi upplýsingapakka:

- Gátlisti fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Öryggiskort sjúklings



Gátlistinn fyrir heilbrigðisstarfsmenn skal innihalda eftirfarandi skilaboð:

- Gátlistinn skal innihalda kassa til að merkja í og skjalfesta:
  - Staðfesting á viðeigandi uppsetningu (endurlífgunarbúnaður til staðar) fyrir gjöf ferumoxytols
  - Hæfi sjúklings
  - Frábendingar og varnaðarorð
  - Lengd lyfjagjafar
  - Háflækkuð staða við gjöf
  - Lengd eftirlits með sjúklingum eftir gjöf.

Öryggiskort sjúklings skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um aukna hættu á alvarlegum, þ.m.t. banvænum ofnæmisviðbrögðum: frábendingar, sérstakir sjúklingahópar (t.d. þungaðar konur, aldraðir), varnaðarorð, einkenni ofnæmisviðbragða, eftirlit heilbrigðisstarfsmanna í 30 mínútur eftir lyfjagjöf, varnaðarorð varðandi seinkuð ofnæmisviðbrögð.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Skilyrði	Dagsetning
Markaðsleyfishafi skal framkvæma rannsókn á öryggi eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) til að lýsa frekar vandamálum sem varða öryggi vegna ofnæmisviðbragða. Við skil á uppfærðri áætlun um áhættustjórnun verður áætlunin að endurspegla rannsóknina. Lokaskýrsla rannsóknar eigi síðar en:	31. júlí 2016
Markaðsleyfishafi skal framkvæma rannsókn til að kanna orsakir ofnæmisviðbragða tengdum útsetningu fyrir ferumoxytoli, samkvæmt rannsóknaráætlun sem samþykkt er af CHMP. Lokaskýrsla rannsóknar eigi síðar en:	31. október 2016

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Merkimiði á öskju (pakking með 1, 2, 6 eða 10 hettuglösum)

### 1. HEITI LYFS

Rienso 30 mg / ml innrennslislyf, lausn  
Járn sem ferumoxytol

### 2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 30 mg af járn  
510 mg járn / 17 ml

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:  
Fjölglykósa-sorbitól-karboxýmetýleter (PSC)  
Mannítól  
Vatn fyrir stungulyf  
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)  
Saltsýra (til að stilla pH)

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn  
1 hettuglas  
2 hettuglös  
6 hettuglös  
10 hettuglös

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Aðeins til notkunar í bláæð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmörk

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

*Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.*

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Merkimiði á hettuglasi**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Rienso 30 mg / ml innrennslislyf  
Járn sem ferumoxytol  
Aðeins til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

510 mg / 17 ml

**6. ANNAÐ**

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Rienso 30 mg/ml innrennslislyf, lausn

Járn sem ferumoxytol

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en lyfið er gefið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rienso og við hverju það er notað
2. Áður en Rienso er gefið
3. Hvernig gefa á Rienso
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rienso
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Rienso og við hverju það er notað

Rienso er járnlýf sem inniheldur virka efnið ferumoxytol, sem er gefið með innrennslis í bláæð. Það er notað til meðferðar á járnskortsblóðleysi af völdum skorts á járnforða í líkamanum hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Járn er nauðsynlegt efni til að búa til blóðrauða, sem eru sameindir í rauðum blóðkornum og gera flutning súrefnis um líkamann mögulegan. Þegar of lítið járn er í líkamanum er ekki hægt að búa til blóðrauða, sem leiðir til blóðleysis (lágrar þéttni blóðrauða).

Markmiðið með Rienso meðferð er að auka á járnforða líkamans.

#### 2. Áður en Rienso er gefið

Áður en þér er ávísað Rienso tekur læknirinn blóðprufu til að sannreyna að þú sért með járnskortsblóðleysi.

##### Ekki má gefa Rienso:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur sögu um lyfjaofnæmi eða þú hefur fengið alvarlegt ofnæmi fyrir öðrum járnlýfjum til inndælingar.
- ef þú ert með járnafhleðslu (of mikið járn í líkamanum).
- ef blóðleysið er ekki vegna járnskorts.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rienso er notað:

- ef þú ert með sögu um lyfjaofnæmi.
- ef þú ert með rauða úlfa.
- ef þú ert með iktsýki.



- ef þú ert með slæman astma, exem eða annað ofnæmi.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með vandamál tengd ónæmiskerfinu
- ef þú ert með einhverjar sýkingar, svo sem sýkingar sem hafa dreifst í blóðrásina.
- ef þú átt pantaðan tíma í segulómskoðun (MRI-skönnun), því lyfið getur haft truflandi áhrif á túlkun hennar. Af sömu ástæðu skaltu einnig leita ráða hjá læknum eða geislafræðingi ef þér hefur verið gefið Rienso á síðustu 6 mánuðum og segulómskoðun hefur síðan verið skipulögð. Rienso getur haft áhrif á túlkun niðurstaðna prófa fyrir járn í blóði.

### **Börn og unglingar**

Rienso skal ekki gefa börnum eða unglingum undir 18 ára aldri.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Rienso**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga**

Rienso hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun. Ef þú ert þunguð skalt þú ekki nota Rienso.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú ert þunguð, telur að þú gætir verið þunguð eða ráðgerir að eignast barn.

Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur verður þú að leita ráða hjá læknum.

Læknirinn mun ákveða hvort á að gefa þér þetta lyf eða ekki.

### **Brjóstgjöf**

EKKI er vitað hvort virka efnið í lyfinu geti borist í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en byrjað er að nota Rienso.

### **Akstur og notkun véla**

Sumir einstaklingar kunna að finna fyrir sundli, rugli eða vönkun eftir að lyfið er gefið. Ef þetta gerist hjá þér skaltu ekki aka og ekki stjórna tækjum né vélum.

### **Rienso inniheldur etanól og natríum**

Lyfið inniheldur smávegis etanól (alkóhól), minna en 100 mg í hverju 17 ml hettuglasi.

Lyfið inniheldur minna en 23 mg af natríum í hverju 17 ml hettuglasi, þ.e.a.s. er nær „natríumfrítt“.

## **3. Hvernig gefa á Rienso**

Læknirinn mun ákveða hversu mikið af Rienso á að gefa þér á grundvelli líkamsþyngdar þinnar og niðurstaðna úr blóðprufum. Meðferðin sem þú færð getur verið annað hvort 1 eða 2 hettuglös af Rienso (sem hvort um sig er 510 mg), gefið með innrennsli. Hver skammtur er gefinn með innrennsli í bláæð. Hjá sjúklingum sem fá tvö hettuglös er það seinna gefið með innrennsli tveimur til átta dögum eftir fyrsta innrennslið. Læknirinn mun ákveða hvort þörf er á fleiri skömmtum af Rienso og í hve langan tíma. Hann mun einnig fylgjast með niðurstöðum úr blóðprufum til að koma í veg fyrir uppsöfnun járn.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa Rienso með innrennsli í bláæð. Þú verður látin(n) liggja og blóðþrýstingur og puls verður mældur hjá þér. Rienso verður gefið í umhverfi þar sem hægt er að veita skjóta meðferð í ofnæmistilvikum.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast vel með þér meðan á innrennslinu stendur og í að minnsta kosti 30 mínútur eftir hvert innrennsli. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir vanlíðan. Þeir gætu ákveðið að stöðva innrennslið.

Ef þú ert í blóðskilun má vera að þér verði gefið Rienso með innrennsli í 15 mínútur meðan á skilun stendur.

#### **Ef gefinn er stærri skammtur af Rienso en mælt er fyrir um**

Ofskömmun getur valdið járnuppsöfnun í líkamanum. Læknirinn mun fylgjast með járn magninu til að koma í veg fyrir járnuppsöfnun.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### ***Alvarlegar aukaverkanir***

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef vart verður við eitthvert af eftirfarandi merkjum og einkennum sem benda til **alvarlegra aukaverkana** meðan á meðferð stendur eða stuttu eftir meðferð:

útbrot, kláða, (skyndilegt) sundl, vönkun, (aukna) bólgu, erfiðleika með öndun, blísturshljóð við öndun eða einhver önnur vandamál sem kunna að koma upp.

Hjá sumum sjúklingum geta þessi ofnæmisviðbrögð orðið alvarleg eða lífshættuleg (þekkt sem bráðaofnæmisviðbrögð). Þessi viðbrögð geta tengst fylgikvillum í hjarta eða blóðrás, meðvitundarleysi og geta leitt til dauða. Ef þú ert eldri en 65 ára eða ert með undirliggjandi sjúkdóm, svo sem lifrar- eða hjartasjúkdóm, getur hættan á alvarlegum afleiðingum, þ.m.t. dauða, verið aukin eftir alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Læknar vita um þessar hugsanlegu aukaverkanir og munu fylgjast með þér meðan á innrennsli lyfsins stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir innrennslið og hafa bráðameðferð til reiðu ef þörf er á.

***Aðrar aukaverkanir sem þú skalt segja læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi frá ef þær verða alvarlegar:***

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blæðing, þroti, mar, verkur, útbrot, erting eða hiti á innrennslis-/stungustað

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sundl
- lágur blóðþrýstingur
- máttleysi eða þreyta
- svefnhöfgi eða syfja
- andlitsroði, hitasteypur
- hitatilfinning, hiti
- svitamyndun (þ.m.t. nætursviti)
- kuldahrollur
- hár blóðþrýstingur (skyndileg hækkun blóðþrýstings)
- húðútbrot, kláði, dökk svæði á húð eða nöglum, mar, ofsakláði
- sviðatilfinning í húð
- mæði
- niðurgangur
- hægðatregða
- kviðverkir/óþægindi í maga
- magapemba
- ógleði, uppköst

- upplitaðar hægðir
- breytingar á bragðskyni
- aukin eða minnkuð matarlyst
- verkir, máttleyi eða stirðleiki í vöðvum/liðum, vöðvakrampar
- höfuðverkur
- brjóstverkir/óþægindi í brjósti
- bakverkur
- breyttar niðurstöður blóðprufa (t.d. járnbreitur)
- ofnæmisviðbrögð þ.m.t. alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjá málgreinina „alvarlegar aukaverkanir“)

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- sviði, stingir, dofi eða náladofi í húð
- ofþornun
- magakveisa/meltingartregða
- blóðnasir
- munnþurrkur
- sviða- eða doðatilfinning í tungu/munni
- aukin tármyndun
- þokusýn
- þvagsýrugigt
- óeðlilegar niðurstöður blóðprufa (lækkaður blóðsykur, aukið kalíum, óeðlileg lifrarpróf, fjölgun ákveðinnar tegundar hvíttra blóðkorna, þ.e. eosínfíklafjöld)

**Aukaverkanir með óþekkta tíðni** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Greint hefur verið frá eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum stuttu eftir að Rienso er gefið:

- lífshættuleg og banvæn ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmislík viðbrögð)
- fylgikvillar í hjarta- og æðakerfi, þ.m.t. hjartaáfall, hjartabilun, hjartsláttarónot, útvíkkun æða, breytingar á púlstíðni, þ.m.t. veikur/enginn púls, hjartastopp, hjarta- og öndunarstopp, húð og/eða slímhúð verður blá vegna súrefnisleysis í blóðinu (blámi).
- yfirlið/meðvitundarleysi/svörunarleysi
- skyndileg bólga í húð eða slímhúð (oísabjúgur), húðútbrot
- blísturshljóð við öndun (berkjukrampi), hósti, bólga í efri öndunarvegi, öndunarerfiðleikar (breytingar á öndunarhraða), ekki hægt að anda
- erting í hálsi, hálsþrengsli, bólgnað varir, bólgnað tunga
- upplitun á stungustað, kláði og upplitun á stungustað

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Rienso

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

Áður en lyfið er gefið verða hettuglösin skoðuð af þeim sem gefur það með tilliti til merkja um skemmdir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Rienso inniheldur

- Virka innihaldsefnið er járn sem ferumoxytol 30 mg/ml.
- 1 ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur 30 mg af járn sem ferumoxytol.
- 17 ml af innrennslislyfi, lausn, innihalda 510 mg af járn sem ferumoxytol.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, fjölgglúkósa-sorbítól-karboxýmetýleter (PSC), natriumhýdroxíð (til að stilla pH), saltsýra (til að stilla pH) og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Rienso og pakkningastærðir

Rienso er svart til rauðbrúnt innrennslislyf, lausn.

Rienso er selt í hettuglösum úr gleri sem innihalda 17 ml.

Rienso fæst í pakkningastærðum með 1, 2, 6 eða 10 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Danmörk

Sími: +45 4677 1111

Bréfassími: +45 4675 6640

Framleiðandi:

Takeda Italia S.p.A.

Via Crosa, 86

28065 Cerano (NO)

Ítalíu

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél./Tel: +32 2 464 06 11

[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

#### Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

#### България

Такеда България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél./Tel: +32 2 464 06 11

[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

#### Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 234 722 722

#### Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

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

**Deutschland**  
Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

**Eesti**  
Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

**Ελλάδα**  
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Τηλ: +30 210 6729570  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**España**  
Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 14 99 00  
[spain@takeda.com](mailto: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](mailto:vistor@vistor.is)

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

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

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

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

**Nederland**  
Takeda Nederland bv  
Tel: +31 23 56 68 777  
[nl.medical.info@takeda.com](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

**Norge**  
Takeda Nycomed AS  
Tlf: + 47 6676 3030  
[infonorge@takeda.com](mailto:infonorge@takeda.com)

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

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

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

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

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

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

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

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tel: + 46 8 731 28 00  
[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

## Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.emea.europa.eu/>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki (sjá kafla 3):

### Gjöf Rienso

Rienso skal aðeins gefa þegar starfsfólk með þjálfun í mati og meðferð bráðaofnæmisviðbragða er til taks. Rienso skal gefa með innrennsli í bláæð um nýjan eða tiltækan íkomustað. Lyfjagjöf skal fara fram eins og hér segir:

### Sjúklingar í blóðskilun:

Lyfjagjöf skal hefjast þegar blóðþrýstingur er stöðugur og sjúklingurinn hefur lokið a.m.k. einni klst. í blóðskilun.

### Allir sjúklingar:

- Gefið Rienso sem innrennsli með eftirfarandi hætti:
  - 510 mg (eitt hettuglas) þynnt í 50-250 ml af sæfðu 0,9% natríumklóríði eða sæfðum 5% glúkósa, gefið á a.m.k. 15 mínútum (styrkur 2-8 mg af járni í hverjum ml).
- Fylgjast skal náð með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða, þ.m.t. hafa eftirlit með blóðþrýstingi og púlsi, meðan á gjöf Rienso stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir hvert innrennsli með Rienso. Auk þess skal koma sjúklingum fyrir í liggjandi eða háfliggjandi stöðu meðan á innrennslinu stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir að því lýkur.
- Gefið stakt hettuglas með innrennsli. Annað hettuglas af lyfinu skal gefa með innrennsli tveimur til átta dögum síðar ef við á samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### Ósamrýmanleiki

- Ekki má blanda Rienso saman við önnur lyf að undanskildum innrennslisvökvunum sem nefndir eru hér á eftir.
- Rienso má eingöngu blanda við sæft 9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) eða sæfðan 5% glúkósa upp að lokastyrkleikanum 2-8 mg af járni í hverjum ml.
- Ekki skal nota neinar aðrar þynningarlausnir og meðferðarlyf til gjafar í bláæð.

### Ofskömmtnun

- Veita skal meðferð við ofskömmtnun, ef þörf krefur með lyfi sem klóbíndur járn (iron chelating agent). Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.9 í samantekt á eiginleikum lyfsins.

### Stöðugleiki og geymsla

- Geymsluþol - 48 mánuðir
- Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar og eftir þynningu fyrir innrennsli: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 96 klukkustundir við 25 °C.
- Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið þegar í stað eftir að umbúðir hafa verið rofnar eða strax eftir þynningu. Sé það ekki gert eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu ekki að vera lengri en 4 klukkustundir við 25 °C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Má ekki frjósa.

**VIÐAUKI IV**

**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR SEM MÆLA MEÐ BREYTINGUM Á  
SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir Rienso eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

### Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um uppsafnað 21 tilvik ofnæmisviðbragða (8 alvarleg, 13 ekki alvarleg) meðan á klínískum rannsóknum stóð. Frá veitingu markaðsleyfisins fram að lokadegi upplýsinga í næstu samantekt um öryggi lyfsins (data lock point, DLP) fyrir núverandi PSUR, voru uppsöfnuð tilkynnt tilvik ofnæmisviðbragða samtals 527 eftir markaðssetningu, þar af voru yfir 50% alvarleg, þ.m.t. lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (264 alvarleg, 263 ekki alvarleg). Alls hefur verið tilkynnt um uppsöfnuð 42 dauðsföll. 29 af þeim tengdust ofnæmisviðbrögðum. Ef tekið er tillit til þeirra takmarkana sem felast í tilkynningum eftir markaðssetningu, má reikna út eftirfarandi tilkynningahlutfall: Þann 30. júní 2014 var uppsafnaður heildarfjöldi tilkynninga um ofnæmisviðbrögð eftir markaðssetningu sem byggðist á 2 g á einstakling á ári:  $527/266.914 \times 100 = 0,20\%$ . Á þessu PSUR tímabili var tilkynnt um 45 ný tilvik ofnæmisviðbragða: 24 alvarleg, þ.m.t. eitt banvænt tilvik sem þegar hafði verið tilkynnt um sem síðkomnar upplýsingar í fyrri PSUR og 21 tilvik sem ekki voru alvarleg.

Eftir lokadag upplýsinga í næstu samantekt um öryggi lyfsins fyrir núverandi PSUR, hefur til viðbótar verið tilkynnt um 6 banvæn tilvik ofnæmisviðbragða með ferumoxytoli. Tvær af þessum tilkynningum hafði markaðsleyfishafi tekið með í þessa PSUR sem síðbúnar upplýsingar. Hin fjögur tilvikin voru tilkynnt eftir að þessi PSUR var sent til mats. Tilkynnt var um öll hin sex banvænu tilvik ofnæmisviðbragða í Bandaríkjunum og höfðu að gera með aldraða sjúklinga (> 65 ára) með samhliða sjúkdóma. Einn sjúklingur hafði fyrri sögu um lyfjaofnæmi. Í 5 af þessum 6 tilvikum var ferumoxytol gefið með inndælingu í bláæð (annað hvort með hraðri eða hægri gjöf í æð), í hinum tilvikunum er aðferð við lyfjagjöf ekki þekkt.

Það skal tekið fram að 28 af hinum 35 banvænu tilvikum ofnæmisviðbragða komu fram hjá öldruðum sjúklingum (> 65 ára). Það er ekkert sem bendir til þess að hætta á ofnæmisviðbrögðum sem slíkum sé aukin hjá öldruðum sjúklingum, þó er hætta á fylgikvillum aukin hjá þessum sjúklingum.

Með tilliti til uppsafnaðs fjölda tilkynnttra ofnæmisviðbragða (alvarlegra, ekki alvarlegra), þ.m.t. 35 banvænna tilvika, íhugaði PRAC nýjar viðbótaráðgerðir til að lágmarka áhættu til viðbótar við þær sem nú þegar eru innleiddar sem hluti af fyrri PSUR, og mælti með því að varnaðarorð um alvarlegar afleiðingar ofnæmisviðbragða hjá sjúklingum eldri en 65 ára eða með samhliða sjúkdóma skyldi vera bætt við kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC).

### Truflandi áhrif á segulóm skoðun (MRI)

Engar aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu varðandi truflandi áhrif á segulóm skoðun hafa borist hingað til. Markaðsleyfishafi hefur lagt fram frekari umfjöllun í heimildum í þessari PSUR þar sem fram koma 9 heimildir þessu tengdar sem fjalla um ferumoxytol og segulóm skoðun. Fjórar ferilskýrslur hafa verið birtar sem lýsa ofurmedseglandi (supraparamagnetic) áhrifum ferumoxytols á segulóm skoðun þar sem lögð er áhersla á mikilvægi þess að geislafræðingar séu meðvitaðir um það ef sjúklingur hefur nýlega fengið ferumoxytol. Samkvæmt takmörkuðum fjölda ferilskýrslna virðast áhrif ferumoxytols á túlkun segulóm skoðana, vegna hinnar einstöku kristallauppbyggingu þess, koma fyrst og fremst fram á fyrstu vikunum eftir gjöf og samkvæmt dýraupplýsingum, eyðast innan 3 mánaða. Markaðsleyfishafi er þeirrar skoðunar að núverandi samantekt ESB á eiginleikum lyfsins endurspeglar nákvæmlega fyrirliggjandi heimildir og veiti sérfræðingum ESB viðeigandi leiðbeiningar. Markaðsleyfishafi staðfestir hins vegar að Rostoker og Cohen mæli með að a.m.k. 6 mánuðir líði frá gjöf ferumoxytols, sem þeir byggja á rannsókn á 6 heilbrigðum sjálfboðaliðum

sem birt var af Storey et al. Markaðsleyfishafi lagði því til sem hluta af þessari PSUR að breyta núverandi varnaðarorðum í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfsins, til að leggja áherslu á að truflandi áhrif á segulóm skoðun geti komið fram í allt að 6 mánuði eftir gjöf ferumoxytols, sem var samþykkt af PRAC.

Af þeim sökum, í ljósi fyrirbyggjandi gagna varðandi ofnæmisviðbrögð og truflandi áhrif á segulóm skoðun, ályktaði PRAC að breytingar á upplýsingum um lyfið og á skilmálum markaðsleyfisins væru réttlætanager.

CHMP samþykkir vísindalega niðurstöðu PRAC.

#### **Ástæður sem mæla með breytingu á skilmálum markaðsleyfisins**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir Rienso, telur CHMP að jafnvægið á milli ávinninga og áhættu af lyfinu, sem inniheldur virka efnið ferumoxytol sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi