

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rienso 30 mg / mL soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione contiene 30 mg di ferro come ferumoxitolo.

Ogni flaconcino da 17 mL di soluzione contiene 510 mg di ferro come ferumoxitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione di colore da nero a marrone rossastro

Osmolalità: 270-330 mosm/kg

pH: da 6,5 a 8,0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rienso è indicato per il trattamento endovenoso dell'anemia da carenza di ferro in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD).

La diagnosi di carenza di ferro deve basarsi su test di laboratorio appropriati (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Rienso deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per segnali e sintomi di reazioni di ipersensibilità incluso il monitoraggio della pressione sanguigna e del polso durante ogni infusione di Rienso e per almeno 30 minuti dopo di essa. I pazienti devono inoltre essere messi in posizione sdraiata o semi-sdraiata durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo di essa (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Ciclo terapeutico

Il ciclo terapeutico raccomandato per Rienso si basa sul valore dell'emoglobina e sul peso corporeo del paziente prima del trattamento come illustrato nella Tabella 1.

Ogni dose da 510 mg viene somministrata mediante infusione endovenosa per almeno 15 minuti. Per i pazienti che ricevono due dosi, la seconda infusione endovenosa da 510 mg deve essere somministrata 2-8 giorni dopo come indicato dalla Tabella 1.

Tabella 1: tabella delle dosi raccomandate per la somministrazione di Rienso

	Quantità totale di Rienso da somministrare mg di ferro (numero di flaconcini)	
Emoglobina	Peso corporeo ≤ 50 kg	Peso corporeo > 50 kg
> 10-12 g/dl	510 mg di ferro (1 flaconcino)	2 × 510 mg di ferro (2 flaconcini)
≤ 10 g/dl	2 × 510 mg di ferro (2 flaconcini)	2 × 510 mg di ferro (2 flaconcini)

La dose massima è di 1020 mg (2 flaconcini) e le due dosi di Rienso non devono essere somministrate contemporaneamente.

Rienso non deve essere somministrato a pazienti con valori di emoglobina superiori a 12 g/dl, saturazione della transferrina nel siero (TSAT) superiore a 50% o con ferritina superiore a 800 ng/mL (vedere paragrafo 4.4).

Si devono rivalutare i pazienti non prima di un mese dopo il completamento di un ciclo con Rienso e la rivalutazione deve includere esami di laboratorio dei parametri ematologici e di ferro nel sangue.

Trattamento ripetuto

Per mantenere il valore target di emoglobina, si può effettuare un nuovo trattamento con Rienso dopo che il paziente sia stato rivalutato e sia stato confermato il deficit di ferro. Per la terapia di mantenimento e per il monitoraggio del paziente si devono seguire le raccomandazioni delle attuali linee guida (ad es. Revised European Best Practice Guidelines).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rienso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto Rienso non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere sezione 5.1).

Popolazione speciale – pazienti in emodialisi

Nei pazienti in emodialisi, Rienso deve essere somministrato una volta che la pressione arteriosa si sia stabilizzata e il paziente abbia completato almeno un'ora di emodialisi.

Insufficienza epatica

Rienso non è stato studiato specificatamente in pazienti con insufficienza epatica; l'esperienza clinica è limitata a 8 pazienti. In pazienti con disfunzione epatica, il ferro parenterale deve essere somministrato solo dopo una valutazione attenta del rapporto rischio/beneficio. Non sono raccomandate variazioni nelle dosi rispetto a quanto riportato nella tabella 1.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso per infusione

Rienso deve essere somministrato tramite infusione in 50-250 mL di cloruro di sodio sterile allo 0,9% o di glucosio sterile al 5% per almeno 15 minuti (vedere paragrafi 6.3 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

L'utilizzo di Rienso è controindicato in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo, a Rienso o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- pazienti con anamnesi nota di allergia a farmaci, inclusa ipersensibilità ad altri prodotti a base di ferro per uso parenterale
- evidenza di sovraccarico di ferro
- anemia non causata da carenza di ferro

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Preparazioni a base di ferro somministrate per via parenterale possono causare reazioni di ipersensibilità che includono reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi e potenzialmente fatali. Sono state anche segnalate reazioni di ipersensibilità dopo dosi di complessi a base di ferro per uso parenterale già somministrate in precedenza e senza incidenti.

Il rischio aumenta per i pazienti con allergie note che includono allergie ai farmaci, compresi i pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altre allergie atopiche (vedere paragrafo 4.3).

Esiste anche un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità ai complessi a base di ferro per uso parenterale in pazienti in condizioni infiammatorie o di natura immunitaria (per. es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide).

Rienso deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segnali e sintomi di reazioni di ipersensibilità incluso il monitoraggio della pressione sanguigna e del polso durante ogni infusione di Rienso e per almeno 30 minuti dopo di essa. I pazienti devono inoltre essere messi in posizione sdraiata o semi-sdraiata durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo di essa.

Se durante la somministrazione si presentano reazioni di ipersensibilità o segnali di intolleranza, si deve interrompere il trattamento immediatamente. Devono essere disponibili apparecchiature per la rianimazione cardiorespiratoria e attrezzature per gestire reazioni acute anafilattiche/anafilattoidi, che comprendono una soluzione iniettabile di adrenalina 1:1000. Deve essere somministrato in modo appropriato un trattamento ulteriore di antistaminici e/o corticosteroidi.

Reazioni di ipersensibilità fatali e potenzialmente letali sono state osservate nell'esperienza post-marketing con Rienso. La presentazione clinica ha incluso reazioni di tipo anafilattico che si presentavano con arresto cardiaco/arresto cardiorespiratorio, ipotensione clinicamente significativa, sincope e non responsività (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti anziani (di età superiore ai 65 anni) o nei pazienti con più comorbidità gli esiti di una grave reazione di ipersensibilità potrebbero essere più gravi.

Ipotensione

Sono state riportate reazioni avverse gravi di ipotensione clinicamente significativa. L'ipotensione può seguire la somministrazione di Rienso con o senza segni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ipotensione dopo ogni somministrazione di Rienso.

Sovraccarico di ferro

Rienso non deve essere somministrato a pazienti con sovraccarico di ferro. Rienso non deve essere somministrato a pazienti con emoglobina maggiore di 12 g/dl, saturazione della transferrina sierica (TSAT) maggiore del 50% o con ferritina maggiore di 800 ng/mL (vedere paragrafo 4.2).

Malattia immunologica o infezione

Il ferro parenterale deve essere utilizzato con cautela in casi di malattia immunologica o infezione acuta o cronica. Non è raccomandata la somministrazione di Rienso a pazienti con batteriemia in corso.

Trattamento ripetuto/Usa a lungo termine

Sono disponibili dati limitati provenienti da studi clinici riguardo all'uso ripetuto con Rienso e non sono disponibili dati da studi clinici sull'uso ripetuto a lungo termine. Per informazioni sull'esperienza post-marketing vedere sezione 5.1.

Contenuto di etanolo e sodio

Il medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg per flaconcino da 17 mL. Il medicinale contiene meno di 23 mg di sodio per flaconcino da 17 mL, in pratica è essenzialmente "privo di sodio".

Risonanza magnetica (RM)

La somministrazione di Rienso può interferire temporaneamente con la capacità diagnostica della risonanza magnetica.

Si devono effettuare programmate indagini diagnostiche con risonanza magnetica prima della somministrazione di Rienso.

L'effetto sull'immagine della risonanza magnetica vascolare dura circa 1-2 giorni mentre quella diagnostica sui tessuti può essere alterata fino a 6 mesi.

Le immagini di RM sono interpretabili come prima del periodo di somministrazione di Rienso da lettori a conoscenza della recente somministrazione di Rienso o tramite l'utilizzo di sequenze di impulsi di RM ponderati in base a T1 o alla densità protonica.

Rienso non interferisce con immagini radiografiche, tomografia computerizzata (TAC), tomografia a emissione di positroni (PET), tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT), ultrasuoni o immagini di medicina nucleare.

Interferenza con test sierologico

Nelle 24 ore successive alla somministrazione di Rienso, i test di laboratorio possono sovrastimare il ferro sierico e il ferro legato alla transferrina misurando anche il ferro contenuto nel complesso di Rienso.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Come con tutte le preparazioni a base di ferro parenterale, l'assorbimento di ferro orale è ridotto in caso di somministrazione concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili e gravidanza

Non esiste nessuno studio adeguato e ben controllato di Rienso nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto prima dell'uso in gravidanza si richiede un'attenta valutazione del rischio/beneficio e Rienso non deve essere usato in gravidanza se non chiaramente necessario (vedere paragrafo 4.4).

Un'anemia da carenza di ferro che si presenta nel primo trimestre di gravidanza può in molti casi essere trattata con ferro per via orale. Il trattamento con Rienso deve essere limitato al secondo e al terzo trimestre se si giudica che il beneficio superi il rischio potenziale sia per la madre che per il feto.

Rienso non è consigliato nelle donne potenzialmente fertili che non adottano alcun metodo di contraccezione adeguato.

Allattamento

Non è noto se Rienso venga escreto nel latte umano. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di Rienso nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Non può essere escluso un rischio per i neonati/bambini in allattamento.

La decisione di interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Rienso deve essere presa tenendo in considerazione il vantaggio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva generale in ratti adulti (vedere paragrafo 5.3). In uno studio sullo sviluppo pre-natale e post-natale sui ratti sono stati osservati effetti avversi sulla maturazione sessuale e sulla capacità di riprodursi nella generazione F1 (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rienso può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In caso di sintomi quali capogiri, confusione o stordimento dopo la somministrazione di Rienso, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

Non stati effettuati studi sugli effetti e sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nelle sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto 1562 soggetti con CKD, sono state osservate reazioni avverse nel 7,9% dei pazienti che hanno ricevuto Rienso, di cui lo 0,2% considerato grave.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state sintomi gastrointestinali (diarrea, stipsi, nausea e vomito), cefalea, capogiro e ipotensione, tutte presenti in meno del 2,5% dei pazienti. Reazioni gravi di ipersensibilità o di ipotensione sono non comuni (meno di 1 caso ogni 100 pazienti) e sono state riportate nello 0,2% (3/1562) dei soggetti con CKD che hanno ricevuto Rienso durante gli studi clinici. Uno di questi tre casi è stato caratterizzato anche come una reazione anafilattoide.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 presenta tutte le esperienze avverse osservate durante gli studi clinici in cui 1562 soggetti con CKD hanno ricevuto due iniezioni da 510 mg di Rienso separate da un intervallo di 2-8 giorni e durante l'esperienza post-marketing.

Tabella 2: reazioni avverse osservate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	COMUNE ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	NON COMUNE ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	RARO ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	FREQUENZA NON NOTA (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Eosinofilia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità inclusa anafilassi*		Reazioni anafilattiche/anafilattoidi potenzialmente letali*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito Aumento dell'appetito	Disidratazione Gotta Iperkaliemia	
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Disgeusia Cefalea Sonnolenza Sensazione di bruciore	Parestesia	Sincope Non responsività perdita di coscienza
Patologie dell'occhio			Aumentata lacrimazione Offuscamento della vista	
Patologie cardiache				Tachicardia/aritmia, arresto cardiaco Arresto cardiorespiratorio Infarto del miocardio Cianosi Scompenso cardiaco congestizio
Patologie vascolari		Ipotensione (ipotensione, riduzione della pressione arteriosa) Vampate (vampate, vampate di calore) Ipertensione (ipertensione, rapido aumento della pressione)		Vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Epistassi	Broncospasmo Tosse Iperventilazione Ipossia Edema laringeo Edema faringeo Arresto respiratorio Insufficienza respiratoria Irritazione della gola Restringimento alla gola Respiro affannoso

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	COMUNE ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	NON COMUNE ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	RARO ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	FREQUENZA NON NOTA (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali		Diarrea Stipsi Nausea Dolore addominale (distensione addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale) Vomito Alterazione del colore delle feci	Secchezza delle fauci Dispepsia Glossodinia	Gonfiore delle labbra Lingua gonfia
Patologie epatobiliari			Anomalie della funzione epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash (rash, rash generalizzato, rash con prurito, orticaria) Prurito (prurito generalizzato) Ecchimosi Sudorazione (iperidrosi, sudorazioni notturne) Iperpigmentazione della pelle Reazioni cutanee		Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore o rigidità muscolare/articolare (artralgia, mialgia, debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica) Dolore alla schiena Spasmi muscolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione al sito di iniezione (lividi al sito di infusione/iniezione, dolore, reazione, gonfiore, sensazione di calore, emorragia, irritazione, rash)	Affaticamento (astenia, affaticamento) Dolore toracico (fastidio toracico, dolore toracico) Brividi Febbre (sensazione di calore, piressia)		Scolorimento nel sito di iniezione Prurito al sito di iniezione
Esami diagnostici		Aumento della ferritina sierica	Diminuzione del glucosio nel sangue	polsa assente Diminuzione della saturazione dell'ossigeno

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	COMUNE (≥1/100, <1/10)	NON COMUNE (≥1/1000, <1/100)	RARO (≥1/10000, <1/1000)	FREQUENZA NON NOTA (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusione		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici, le reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione del trattamento e che si sono verificate in ≥2 pazienti trattati con Rienso includono ipotensione, gonfiore al sito di infusione, aumento dei livelli di ferritina sierica, dolore toracico, diarrea, capogiri, ecchimosi, prurito, insufficienza renale cronica e orticaria.

*Reazioni di ipersensibilità fatali e potenzialmente letali sono state osservate nell'esperienza post-marketing con Rienso (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati di sperimentazioni cliniche sul sovradosaggio di Rienso nell'uomo. Durante la fase post-marketing, diversi pazienti hanno ricevuto un sovradosaggio di Rienso compreso tra 1 g in 1 giorno e 2,5 g in 21 giorni. È stato osservato solo un caso di eruzione minore. Una somministrazione eccessiva di Rienso può causare accumulo di ferro in siti di immagazzinamento provocando potenzialmente emosiderosi.

Il monitoraggio periodico dei parametri di laboratorio di scorte di ferro, quali ferritina sierica e saturazione della transferrina, consente l'individuazione di accumulo di ferro. Tuttavia, è necessario prestare particolare attenzione nell'interpretazione dei livelli di ferro sierico nelle 24 ore successive alla somministrazione di Rienso, poiché i test di laboratorio possono sovrastimare il ferro sierico e il ferro legato alla transferrina misurando anche il ferro contenuto in Rienso. Vedere il paragrafo 4.4 sul sovraccarico di ferro e il paragrafo 4.2 come guida per le dosi.

Se richiesto, trattare il sovradosaggio con un agente chelante del ferro.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnato codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Rienso è un complesso carboidrato a base di ferro colloidale. Include particelle di ossido di ferro con un nucleo di ossido di ferro circondato da un involucro di poliglucosio sorbitolo carbossimetil etere. L'involucro isola il ferro bioattivo dai componenti plasmatici finché il complesso carboidrato a base di ferro non penetra nei macrofagi del sistema reticoloendoteliale di fegato, milza e midollo osseo. Quindi il ferro viene rilasciato per via intracellulare dal complesso carboidrato a base di ferro

all'interno di vescicole nei macrofagi. Poi il ferro penetra nel pool intracellulare del ferro (ad es. ferritina) o viene trasferito nella transferrina plasmatica per il trasporto alle cellule precursori eritroidi per l'incorporazione nell'emoglobina.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Rienso (dose cumulativa di 1,02 grammi) per il trattamento della carenza di ferro in pazienti CKD con anemia da carenza di ferro sono state valutate in tre studi clinici randomizzati, in aperto, controllati (studi 1, 2 e 3). I risultati principali sull'efficacia al giorno 35 dalla fase controllata di ogni studio sono illustrati nella Tabella 3. Sono compresi i valori basali e la variazione media al giorno 35 dell'emoglobina (Hgb, g/dl), della saturazione della transferrina (TSAT, %) e della ferritina (ng/mL) nonché la proporzione di soggetti Hgb responder al giorno 35 (definita come proporzione di soggetti con un aumento di Hgb di almeno 1,0 g/dl) in ogni gruppo di trattamento per gli studi 1, 2 e 3.

Tabella 3: Riassunto degli endpoint di efficacia al giorno 35 (popolazione intention to treat)

Endpoint	Studio 1 CKD non in dialisi		Studio 2 CKD non in dialisi		Studio 3 CKD in emodialisi	
	Rienso n = 226	Ferro orale n = 77	Rienso n = 228	Ferro orale n = 76	Rienso n = 114	Ferro orale n = 116
Hgb al basale (media $\pm$ SD, g/dl)	9,9 $\pm$ 0,8	9,9 $\pm$ 0,7	10,0 $\pm$ 0,7	10,0 $\pm$ 0,8	10,6 $\pm$ 0,7	10,7 $\pm$ 0,6
Variazione di Hgb dal basale al giorno 35 (media $\pm$ SD, g/dl)	1,2* $\pm$ 1,3	0,5 $\pm$ 1,0	0,8* $\pm$ 1,2	0,2 $\pm$ 1,0	1,0* $\pm$ 1,1	0,5 $\pm$ 1,1
Proporzione di responder Hgb (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
TSAT al basale (media $\pm$ SD, %)	9,8 $\pm$ 5,4	10,4 $\pm$ 5,2	11,3 $\pm$ 6,1	10,1 $\pm$ 5,5	15,7 $\pm$ 7,2	15,9 $\pm$ 6,3
Variazione di TSAT dal basale al giorno 35 (media $\pm$ SD, %)	9,2 $\pm$ 9,4	0,3 $\pm$ 4,7	9,8 $\pm$ 9,2	1,3 $\pm$ 6,4	6,4 $\pm$ 12,6	0,6 $\pm$ 8,3
Ferritina al basale (media $\pm$ SD, ng/mL)	123,7 $\pm$ 125,4	146,2 $\pm$ 136,3	146,1 $\pm$ 173,6	143,5 $\pm$ 144,9	340,5 $\pm$ 159,1	357,6 $\pm$ 171,7
Variazione di ferritina dal basale al giorno 35 (media $\pm$ SD, ng/mL)	300,7 $\pm$ 214,9	0,3 $\pm$ 82,0	381,7 $\pm$ 278,6	6,9 $\pm$ 60,1	233,9 $\pm$ 207,0	-59,2 $\pm$ 106,2

* $p \leq 0,001$ per l'endpoint primario di efficacia

Hgb = emoglobina; TSAT = saturazione della transferrina; SD = deviazione standard

In tutti e tre gli studi, i pazienti con CKD e anemia da carenza di ferro sono stati randomizzati al trattamento con Rienso o ferro orale. Rienso è stato somministrato in due iniezioni endovenose da 510 mg (separate da 2-8 giorni) e il ferro orale (fumarato ferroso) è stato somministrato in una dose giornaliera totale di 200 mg di ferro elementare per 21 giorni. Gli esiti principali dello studio hanno valutato la variazione di emoglobina dal basale al giorno 35. Gli studi 1 e 2 hanno arruolato pazienti con CKD non dipendenti da dialisi e lo studio 3 ha arruolato pazienti sottoposti a emodialisi.

Nello studio 1, l'età media dei pazienti era di 66 anni (tra 23 e 95); il 60% era costituito da donne; il 65% da caucasici, il 32% di razza nera e il 2% di altre razze. Nei gruppi trattati con Rienso e con ferro orale, rispettivamente il 42% e il 44% dei pazienti stavano ricevendo agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) al basale.

Nello studio 2, l'età media dei pazienti era di 65 anni (tra 31 e 96); il 61% era costituito da donne; il 58% da caucasici, il 35% di razza nera e il 7% di altre razze. Nei gruppi trattati con Rienso e con ferro orale, rispettivamente il 36% e il 43% dei pazienti stavano ricevendo ESA al basale.

Nello studio 3, l'età media dei pazienti era di 60 anni (tra 24 e 87); il 43% era costituito da donne; il 34% da caucasici, il 59% di razza nera e il 7% di altre razze. Tutti i pazienti stavano ricevendo ESA al basale.

Al termine della fase controllata di ogni sperimentazione di fase 3, i pazienti che erano carenti di ferro e anemici potevano essere facoltativamente ritrattati e ricevere due iniezioni endovenose da 510 mg aggiuntive di Rienso per una dose cumulativa totale di 2,04 g. In totale, 69 pazienti hanno ricevuto una dose cumulativa totale di 2,04 g. Le reazioni avverse successive a questa somministrazione ripetuta di Rienso sono state simili nella natura e nella frequenza a quelle osservate dopo le prime due iniezioni endovenose.

In una sperimentazione controllata con placebo, crossover, 713 pazienti con CKD hanno ricevuto una dose singola da 510 mg di Rienso e placebo. Le reazioni avverse riportate in questi pazienti sono state simili nella natura e nella frequenza a quelle osservate nelle altre sperimentazioni cliniche.

Dati post-marketing provenienti da cliniche per la dialisi negli Stati Uniti

I dati osservazionali retrospettivi di tre grandi cliniche per emodialisi negli USA nel corso di 1 anno hanno riguardato il trattamento di oltre 8600 pazienti con più di 33300 dosi somministrate di Rienso; quasi il 50% dei pazienti ha ricevuto dosi ripetute con 4 o più dosi. L'emoglobina media è aumentata (0,5-0,9 g/dl) dopo il trattamento e si è stabilizzata nell'intervallo di 11-11,7 g/dl in un periodo di 10 mesi dopo la dose; non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza con le dosi ripetute.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rienso in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'anemia da carenza di ferro (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di Rienso è stata esaminata in soggetti sani e in pazienti con CKD stadio 5D in emodialisi. Rienso ha presentato un'eliminazione dal sangue dose-dipendente, di capacità limitata con un'emivita di circa 16 ore nell'uomo. C'è stata una riduzione della clearance (CL) con l'aumentare delle dosi di Rienso. Il volume di distribuzione (Vd) era coerente con il volume plasmatico e la concentrazione plasmatica massima media (C_{max}) e i valori dell'emivita terminale ($t_{1/2}$) sono aumentati con la dose. I valori stimati di CL e Vd dopo due dosi da 510 mg di Rienso somministrato per via endovenosa entro 24 ore sono stati rispettivamente di 69,1 mL/h e 3,3 L. La C_{max} e il tempo di concentrazione massima (t_{max}) sono stati rispettivamente di 206 mcg/mL e 0,32 h. La velocità di infusione non ha influenzato i parametri farmacocinetici di Rienso. Non sono state osservate differenze di sesso nei parametri farmacocinetici di Rienso. Rienso non è eliminato con l'emodialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tolleranza locale e immunotossicità. In uno studio di tossicità a 4 settimane nei ratti con dosi ripetute, dopo interruzione del trattamento per 26 settimane, sono state osservate nelle femmine alterazioni epatiche (emorragie focali o multifocali, necrosi emorragica, infiammazione cronica e/o iperplasia del dotto biliare) (la HED cumulativa di tutti i gruppi delle dosi era confrontabile a un multiplo di 5,1 e 10,5 della dose terapeutica cumulativa nell'uomo (2 x 510 mg Fe) in un soggetto di 60 kg). Questi effetti non sono stati osservati negli animali maschi dello studio né in uno studio di tossicità nei ratti con dosi ripetute a 13 settimane.

(senza interruzione del trattamento). Come osservato dai dati clinici non vi è evidenza che questi effetti osservati nei ratti femmina siano rilevanti per l'uomo. Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con Rienso.

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva generale nei ratti che hanno ricevuto Rienso per via endovenosa a dosi fino a 18 mg Fe/kg/giorno (dose equivalente nell'uomo - HED di 2,9 mg Fe/kg/giorno). La somministrazione di Rienso durante l'organogenesi nei ratti a dosi tossiche per la madre di 100 mg Fe/kg/giorno ha causato una riduzione del peso fetale.

Nei conigli la somministrazione di Rienso durante l'organogenesi, ha indotto una riduzione dei pesi fetali e malformazioni esterne e/o dei tessuti molli (arti anteriori malruotati o flessi, arti posteriori malruotati, idrocefalia interna, cervelli assenti, palatoschisi e microglossia) alla dose elevata di 45,3 mg Fe/kg/giorno per 14 giorni (HED di 14,6 mg Fe/kg/giorno), dose che induce solo una tossicità materna minima.

In uno studio sullo sviluppo pre-natale e post-natale nei ratti, la maturazione sessuale è stata ritardata nei cuccioli maschi con la dose elevata di 60 mg Fe/kg/giorno (HED di 9,7 mg Fe/kg/giorno). Nei cuccioli femmina dei gruppi con dose media ed elevata rispettivamente di 30 mg Fe/kg/giorno e 60 mg Fe/kg/giorno rispettivamente (HED di 4,8 mg Fe/kg/giorno e 9,7 mg Fe/kg/giorno rispettivamente) la maturazione sessuale è stata ritardata ed è stata osservata un'alterazione del ciclo dell'estro in alcune femmine. La capacità di procreare (capacità riproduttiva) è stata ridotta nei maschi con dosi elevate e nelle femmine con dosi medie ed elevate, indipendentemente se i maschi F1 erano accoppiati con le femmine F1 o se i maschi F1 erano accoppiati con femmine naive e viceversa.

In uno studio sull'allattamento nei ratti si è verificata un'escrezione minima di Rienso o radioattività derivante da Rienso nel latte dopo la somministrazione singola per via endovenosa di circa 100 mg Fe/kg (HED di 16,1 mg Fe/kg, circa 2 volte la dose umana raccomandata di 510 mg su una base di mg/m²) di prodotto non marcato, marcato ⁵⁹Fe o ¹⁴C a ratti in allattamento 10-11 giorni post-parto, con un picco da 8 a 24 ore dopo la somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Poliglucosio sorbitolo carbossimetil etere (PSC)
Mannitolo
Acqua per preparazioni iniettabili
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

48 mesi.

Validità dopo prima apertura e dopo diluizione per l'infusione:

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 96 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato subito, altri tempi di conservazione e condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono eccedere 4 ore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Rienso deve essere miscelato solo con cloruro di sodio sterile 9 mg/mL (0,9%) o glucosio sterile al 5% fino a una concentrazione finale di 2-8 mg di ferro per mL.

Non devono essere usate altre soluzioni per diluizione o altri agenti terapeutici endovenosi. Per istruzioni sulla diluizione, vedere paragrafo 4.2.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

17 mL di soluzione in un flaconcino (in vetro di tipo I) con un tappo (gomma di clorobutile) e un sigillo in alluminio a ghiera.

Disponibile in confezioni da 1, 2, 6 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione di Rienso

I flaconcini sono soltanto per uso singolo.

I flaconcini devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di particelle sospese e danneggiamenti prima della somministrazione.

Rienso deve essere somministrato con un'infusione endovenosa in un sito di accesso venoso nuovo o esistente.

Effettuare la somministrazione nel modo seguente:

Pazienti in emodialisi:

La somministrazione della dose deve iniziare quando la pressione arteriosa è stabile e il paziente ha completato almeno un'ora di emodialisi.

Per tutti i pazienti:

- Somministrare Rienso con un'infusione nel modo seguente:
 - o 510 mg (un flaconcino) diluiti in 50-250 mL di cloruro di sodio sterile allo 0,9% o di glucosio sterile al 5%, somministrati per almeno 15 minuti (concentrazione di 2-8 mg di ferro per mL).
- I pazienti devono essere attentamente monitorati per segnali e sintomi di reazioni di ipersensibilità incluso il monitoraggio della pressione sanguigna e del polso durante ogni infusione di Rienso e per almeno 30 minuti dopo di essa. I pazienti devono inoltre essere messi in posizione sdraiata o semi-sdraiata durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo di essa.
- Somministrare un solo flaconcino per infusione. Un secondo flaconcino del medicinale deve essere somministrato per infusione da due a otto giorni dopo, se indicato.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima dell'uso di Rienso in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente contenuto e formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo si propone di evidenziare i rischi e le avvertenze relativi alle reazioni di ipersensibilità e al monitoraggio dei pazienti durante e dopo la somministrazione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato Membro in cui sarà commercializzato Rienso tutti gli operatori sanitari, i pazienti e le persone che si prendono cura di loro, che si prevede utilizzino Rienso abbiano accesso/ricevano il seguente materiale educativo:

- Elenco di cose da controllare (checklist) per gli operatori sanitari
- Scheda di allerta del paziente

La checklist per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti messaggi:

- La checklist deve includere caselle da spuntare per verificare e documenti :
 - o Conferma dell'adeguatezza degli ambienti (disponibilità di apparecchiature d'emergenza per la rianimazione) prima della somministrazione del ferumoxitolo
 - o Eleggibilità dei pazienti
 - o Controindicazioni e avvertenze
 - o Durata della somministrazione
 - o Posizione semi-reclinata durante la somministrazione
 - o Durata del monitoraggio dei pazienti dopo la somministrazione.

La scheda di allerta del paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Informazioni sul rischio aumentato di reazioni di ipersensibilità gravi, anche letali: controindicazioni, popolazioni di pazienti speciali (per es. donne in gravidanza, anziani), avvertenze, sintomi delle reazioni di ipersensibilità, monitoraggio da parte degli operatori sanitari nei 30 minuti successivi alla somministrazione, avvertenza circa l'insorgenza tardiva di reazioni allergiche.
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Condizione	Data
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) per caratterizzare ulteriormente i timori per la sicurezza correlati alle reazioni di ipersensibilità. I risultati dello studio dovranno essere inclusi nel RMP aggiornato. Relazione finale sullo studio da presentare entro:	31 luglio 2016
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio per analizzare il meccanismo alla base dell'ipersensibilità associata al ferumoxitolo, sulla base di un protocollo concordato con il CHMP. Relazione finale sullo studio da presentare entro:	31 ottobre 2016

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL <CONFEZIONAMENTO SECONDARIO>

Etichetta della confezione (confezione da 1, 2, 6 o 10 flaconcini)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rienso 30 mg/mL soluzione per infusione
Ferro come ferumoxitolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL contiene 30 mg di ferro
510 mg di ferro/17 mL

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Poliglucosio sorbitolo carbossimetil etere (PSC)
Mannitolo
Acqua per preparazioni iniettabili
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acido idroclorico (per l'aggiustamento del pH)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione
1 flaconcino
2 flaconcini
6 flaconcini
10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rienso 30 mg/mL infusione
Ferro come ferumoxitolo
Solo per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

510 mg/17 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rienso 30 mg/mL soluzione per infusione

Ferro come ferumoxitolo

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Rienso e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Rienso
3. Come viene somministrato Rienso
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rienso
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rienso e a che cosa serve

Rienso è una preparazione a base di ferro, contenente il principio attivo ferumoxitolo che viene somministrato in vena tramite infusione. Viene utilizzato per trattare l'anemia da carenza di ferro derivante da una mancanza di scorte di ferro in pazienti adulti con ridotta funzionalità renale.

Il ferro è un elemento essenziale necessario per produrre emoglobina, una molecola presente nei globuli rossi che consente il trasporto dell'ossigeno nell'organismo. Quando il ferro nell'organismo è insufficiente, l'emoglobina non può formarsi, causando l'anemia (bassi livelli di emoglobina).

Lo scopo della terapia con Rienso è ripristinare le scorte di ferro nell'organismo.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Rienso

Prima che le venga prescritto Rienso, il medico avrà effettuato un esame del sangue per assicurarsi che lei sia affetto da anemia da carenza di ferro.

Rienso non deve essere somministrato:

- se è allergico (ipersensibile) al prodotto o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto episodi precedenti di allergia a farmaci o se ha manifestato gravi reazioni allergiche (di ipersensibilità) ad altre preparazioni iniettabili a base di ferro.
- in caso di sovraccarico di ferro (quantità eccessiva di ferro nell'organismo).
- se l'anemia non è causata da carenza di ferro.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Rienso:

- se ha avuto in precedenza allergie a medicinali.
 - se ha il lupus eritematoso sistemico.
 - se ha l'artrite reumatoide.
 - se ha un'asma grave, eczema o altre allergie.

 - se ha un problema al fegato.
 - se ha problemi al sistema immunitario
 - se ha infezioni incluse quelle disseminate nel flusso sanguigno.
 - se è stata programmata una risonanza magnetica (scansione RM), poiché il farmaco può interferire con l'interpretazione dell'immagine. Per lo stesso motivo, si rivolga al medico o al radiologo se le è stato somministrato Rienso negli ultimi 6 mesi e deve sottoporsi a una RM.
- Rienso può alterare l'interpretazione dei risultati del test sul ferro nel sangue.

Bambini e adolescenti

Rienso non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Rienso

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza

Rienso non è stato valutato in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Se è in stato di gravidanza, Rienso non deve esserle somministrato. E' importante comunicare al medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.

Se è in età fertile deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Se lei inizia una gravidanza durante il trattamento, deve chiedere consiglio al medico.

Il medico deciderà se deve o non deve prendere questo medicinale.

Allattamento

Non è noto se il principio attivo di questo farmaco possa essere escreto nel latte materno. Se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima che Rienso le venga somministrato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune persone possono provare una sensazione di capogiro, confusione o stordimento dopo aver ricevuto il trattamento. Se ciò accade, non guidi né utilizzi strumenti o macchinari.

Rienso contiene etanolo e sodio

Il medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg per flaconcino da 17 mL.

Il medicinale contiene meno di 23 mg di sodio per flaconcini da 17 mL, in pratica è essenzialmente privo di sodio.

3. Come viene somministrato Rienso

Il medico stabilirà la quantità di Rienso da somministrare in base al peso e ai risultati dell'esame del sangue. Il trattamento che il paziente riceverà potrà essere di 1 o 2 flaconcini di Rienso (510 mg ognuna) per infusione e ogni dose viene infusa in una vena. Per i pazienti che ricevono due flaconcini, il secondo sarà infuso due - otto giorni dopo la prima infusione. Il medico stabilirà se sono necessarie ulteriori dosi di Rienso e l'eventuale durata dell'assunzione. Inoltre, monitorerà i risultati dell'esame del sangue per evitare accumulo di ferro.

Il medico o l'infermiere le somministrerà Rienso tramite infusione in una vena. Lei starà sdraiato e le verranno monitorati la pressione sanguigna e il polso. Rienso verrà somministrato in un ambiente adatto a trattare un eventuale evento allergico in modo appropriato e immediato.

Lei sarà tenuto attentamente in osservazione durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo ogni infusione, dal medico o dall'infermiere. Si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere se inizia a non sentirsi bene. Potrebbero decidere di interrompere l'infusione.

Se è in emodialisi, potrebbe ricevere Rienso tramite infusione per 15 minuti durante una seduta di dialisi.

Se le viene somministrato più Rienso di quanto dovuto

Il sovradosaggio può causare accumulo di ferro nell'organismo. Il medico monitorerà i livelli di ferro per evitarne l'accumulo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista, o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi:

Si rivolga immediatamente al medico o infermiere in caso di comparsa di uno dei seguenti segni e sintomi che indicano **effetti indesiderati gravi** durante o subito dopo il trattamento: eruzione, prurito, capogiro (improvviso), stordimento, gonfiore (crescente), difficoltà respiratorie, respiro affannoso o qualsiasi altro problema che potrebbe presentare.

In alcuni pazienti queste reazioni allergiche possono diventare gravi o potenzialmente letali (conosciute come reazioni anafilattiche). Queste reazioni possono essere associate a complicazioni cardiache e circolatorie, perdita di coscienza e potrebbero causare la morte. Se ha più di 65 anni o soffre anche di un'altra malattia, come una malattia del fegato o del cuore, il rischio di manifestare gravi conseguenze, inclusa la morte, dopo una grave reazione allergica può essere maggiore.

I medici sono consapevoli di questi possibili effetti indesiderati e lei sarà, quindi, sottoposto a monitoraggio durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo l'infusione e, inoltre, se necessario, disporranno di trattamenti di emergenza.

Altri effetti indesiderati da comunicare al medico, farmacista o infermiere se diventano gravi:

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10) quali:

- sanguinamento, gonfiore, lividi, dolore, rash, irritazione o sensazione di calore al sito di infusione/iniezione

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi in meno di 1 persona su 100) quali:

- capogiro
- pressione bassa
- sensazione di debolezza o stanchezza
- sensazione di sonnolenza o addormentamento
- vampate, vampate di calore
- sensazione di caldo, febbre
- sudorazione (incluse sudorazioni notturne)
- brividi
- pressione alta (rapido aumento della pressione)
- rash cutaneo, prurito, scurimento di una zona della pelle o delle unghie, lividi, orticaria
- sensazione di bruciore della pelle
- respiro corto

- diarrea
- costipazione
- dolore/disturbi allo stomaco
- dilatazione o gonfiore allo stomaco
- nausea, vomito
- alterazione del colore delle feci
- alterazioni nel gusto
- aumento o diminuzione dell'appetito
- dolore, debolezza o rigidità muscolare/articolare, spasmi muscolari
- cefalea
- dolore/disturbi al torace
- dolore alla schiena
- variazioni dei risultati dell'esame del sangue (ad es. valori del ferro)
- reazione allergica inclusa reazione allergica grave (vedere paragrafo "effetti collaterali gravi")

Effetti indesiderati rari (possono manifestarsi in meno di 1 persona su 1.000) quali:

- sensazione di bruciore, formicolio, torpore o pizzicore alla pelle
- disidratazione
- stomaco in disordine/indigestione
- sanguinamento dal naso
- secchezza delle fauci
- sensazione di bruciore o pizzicore alla lingua/bocca
- aumento della lacrimazione
- vista offuscata
- gotta
- anomalie negli esami del sangue (glucosio ridotto, potassio elevato, funzione epatica anomala, aumento di alcuni tipi di globuli bianchi, ad esempio eosinofilia)

Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Sono stati riportati i seguenti effetti collaterali gravi subito dopo la somministrazione di Rienso:

- reazioni allergiche potenzialmente letali e fatali (ipersensibilità anafilattica/anafilattoide)
- complicanze cardiovascolari (riguardanti il cuore e i vasi sanguigni) incluso attacco cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, palpitazioni, dilatazione dei vasi sanguigni, variazioni nella frequenza del battito incluso polso debole/assente, arresto del battito cardiaco, arresto cardiaco e respiratorio, colorazione blu della pelle e/o delle mucose a causa di mancanza di ossigeno nel sangue (cianosi)
- svenimento/perdita di coscienza/non responsività
- gonfiore improvviso della pelle o delle mucose (angioedema), eruzione cutanea
- respiro affannoso (brocospasmo), tosse, gonfiore delle vie aeree superiori, difficoltà respiratorie (modifiche della frequenza del respiro), impossibilità di respirare
- irritazione della gola, restringimento della gola, gonfiore di labbra e lingua
- scolorimento del sito di iniezione, prurito e scolorimento del sito di iniezione

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rienso

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Prima della somministrazione, i flaconcini saranno ispezionati dalla persona che somministrerà il medicinale per escludere la presenza di segni di danneggiamento o deterioramento.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rienso

- Il principio attivo è il ferro come ferumoxitolo 30 mg/mL.
- 1 mL di soluzione per infusione contiene 30 mg di ferro come ferumoxitolo.
- 17 mL di soluzione per infusione contengono 510 mg di ferro come ferumoxitolo.
- Gli altri componenti sono mannitolo, poliglucosio sorbitolo carbossimetil etere (PSC), idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH), acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rienso e contenuto della confezione

Rienso è una soluzione per infusione di colore da nero a marrone rossastro.

Rienso viene fornito in flaconcini di vetro da 17 mL.

Rienso è disponibile in confezioni da 1, 2, 6 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Danimarca

Tel.: +45 4677 1111

Fax: +45 4675 6640

Produttore:

Takeda Italia S.p.A.

Via Crosa, 86

28065 Cerano (NO)

Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatta il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

lt-info@takeda.com

България

Takeda 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**Italia**

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

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

Suomi/Finland

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab

Puh/Tel: +358 20 746 5000

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari (vedere paragrafo 3):

Somministrazione di Rienso

Rienso deve essere somministrato solo quando sia immediatamente disponibile personale adeguatamente addestrato per valutare e gestire reazioni anafilattiche. Rienso deve essere somministrato con un'infusione endovenosa in un sito di accesso venoso nuovo o esistente. Effettuare la somministrazione nel modo seguente:

Pazienti in emodialisi:

La somministrazione della dose deve iniziare quando la pressione arteriosa è stabile e il paziente ha completato almeno un'ora di emodialisi

Per tutti i pazienti:

- Somministrare Rienso con un'infusione nel modo seguente:
 - 510 mg (un flaconcino) diluiti in 50-250 mL di cloruro di sodio sterile allo 0,9% o di glucosio sterile al 5%, somministrati per almeno 15 minuti (concentrazione di 2-8 mg di ferro per mL).
- I pazienti devono essere attentamente monitorati per segnali e sintomi di reazioni di ipersensibilità incluso il monitoraggio della pressione sanguigna e del polso durante ogni infusione di Rienso e per almeno 30 minuti dopo di essa. I pazienti devono inoltre essere messi in posizione sdraiata o semi-sdraiata durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo di essa.
- Somministrare un solo flaconcino per infusione. Un secondo flaconcino del medicinale deve essere somministrato per infusione da due a otto giorni dopo, se indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Incompatibilità

- Rienso non deve essere miscelato con altri medicinali, tranne i liquidi per infusione di seguito indicati.
- Rienso deve essere miscelato solo con cloruro di sodio sterile 9 mg/mL (0,9%) o glucosio sterile al 5% fino a una concentrazione finale di 2-8 mg di ferro per mL.
- Non devono essere usate altre soluzioni per diluizione o altri agenti terapeutici endovenosi.

Sovradosaggio

- Il sovradosaggio deve essere trattato, se richiesto, con un agente chelante il ferro. Vedere RCP sezione 4.9 per ulteriori informazioni.

Stabilità e conservazione

- Validità – 48 mesi
- Validità dopo prima apertura e dopo diluizione per l'infusione:
È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 96 ore a 25 °C.
- Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura o immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzato subito, altri tempi di conservazione e condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non deve eccedere 4 ore a 25 °C.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER RACCOMANDARE LA
VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per Rienso, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Reazioni di ipersensibilità

Complessivamente sono stati riferiti 21 casi di ipersensibilità (8 gravi, 13 non gravi) durante gli studi clinici. Complessivamente, dalla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio fino alla chiusura della banca dati dell'attuale rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza, vi sono stati in totale 527 segnalazioni di casi post-commercializzazione di reazioni di ipersensibilità, di cui più del 50% gravi e tra queste anche reazioni allergiche potenzialmente letali (264 gravi, 263 non gravi). In totale sono stati riferiti 42 casi fatali complessivi. 29 di questi sono risultati associati a reazioni di ipersensibilità. Pur con le limitazioni delle segnalazioni post-commercializzazione, può essere calcolato il seguente tasso di segnalazione: in data 30 giugno 2014, il tasso di segnalazione post-commercializzazione complessivo cumulativo di ipersensibilità relativo alla dose di 2 g per persona all'anno era il seguente: $527/266.914 \times 100 = 0,20\%$. Durante il periodo coperto da questo PSUR sono stati riferiti 45 nuovi casi di reazioni di ipersensibilità: 24 gravi, incluso un caso fatale già riferito nell'ambito del PSUR precedente come notizia appena ricevuta, e 21 casi non gravi.

Dopo la chiusura dei dati dell'attuale PSUR sono stati riferiti altri 6 casi fatali di reazioni di ipersensibilità al ferumoxitolo. Due di queste segnalazioni sono state incluse dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio come notizia appena ricevuta in questo PSUR. Gli altri quattro casi sono stati riferiti dopo la presentazione di questo PSUR per la valutazione. Tutti i sei casi fatali di ipersensibilità sono stati riferiti negli USA e hanno riguardato pazienti anziani (con più di 65 anni di età) affetti da comorbidità. Un paziente aveva avuto precedenti di allergia a farmaci. In 5 dei 6 casi registrati, il ferumoxitolo era stato somministrato mediante iniezione EV (iniezione EV rapida o lenta); nel restante caso il metodo di somministrazione non è noto.

Si deve osservare che 28 dei 35 casi fatali di reazioni di ipersensibilità hanno riguardato pazienti anziani (con più di 65 anni di età). Non vi sono evidenze che il rischio di reazioni di ipersensibilità sia in sé aumentato nei pazienti anziani; tali pazienti presentano comunque un rischio aumentato di complicanze.

Considerando il numero cumulativo di casi riferiti di reazioni di ipersensibilità (gravi e non gravi), inclusi i 35 casi fatali, il PRAC ha valutato nuove misure di minimizzazione del rischio in aggiunta a quelle già attuate nell'ambito del precedente PSUR e ha raccomandato di aggiungere nel paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) un'avvertenza circa la gravità dell'esito di reazioni di ipersensibilità in pazienti sopra i 65 anni o con comorbidità.

Interferenza con le immagini di risonanza magnetica (RM)

Ad oggi non sono state ricevute segnalazioni spontanee post-commercializzazione di interferenza con la RM. Nell'ambito di questo PSUR è stata presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio un'ulteriore revisione della letteratura in cui si identificano 9 pubblicazioni rilevanti relative al ferumoxitolo e alla RM. Sono state pubblicate quattro segnalazioni di casi che illustrano gli effetti superparamagnetici del ferumoxitolo sulle immagini di RM e che enfatizzano l'importanza per i radiologi di essere informati dell'eventuale recente assunzione di ferumoxitolo da parte del paziente. Sulla base di un numero limitato di casi segnalati, l'influenza del ferumoxitolo sull'interpretazione delle immagini di risonanza magnetica, in virtù della sua struttura cristallina unica, sembra farsi osservare principalmente nelle prime settimane successive alla somministrazione e, sulla base dei dati raccolti negli animali, scomparire nell'arco di 3 mesi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è dell'opinione che l'attuale RCP per l'UE rifletta accuratamente la letteratura attualmente disponibile e fornisca linee guida adeguate ai medici europei. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riconosce che Rostoker e Cohen raccomandano, sulla base di uno studio condotto in 6 volontari sani pubblicato da Storey et al., un intervallo minimo di 6 mesi tra la somministrazioni di ferumoxitolo e l'esame di RM. Pertanto, il titolare dell'autorizzazione

all'immissione in commercio ha proposto, nell'ambito di questo PSUR, di modificare l'attuale paragrafo 4.4 dell'RCP relativo alle avvertenze per precisare che fino a 6 mesi dopo la somministrazione di ferumoxitolo può verificarsi un'interferenza con la RM e tale proposta è stata accettata dal PRAC.

Pertanto, in considerazione dei dati disponibili sulle reazioni di ipersensibilità e l'interferenza con la risonanza magnetica (RM), il PRAC ha ritenuto necessarie le modifiche da apportare alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche tratte dal PRAC.

Motivazioni per raccomandare la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su Rienso il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/ rischio del medicinale contenente il principio attivo ferumoxitolo sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Medicinale non più autorizzato