

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rienso 30 mg/ml šķīdums infūzijām.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 30 mg dzelzs (*Ferrum*), ferumoksitola (*ferumoxytolum*) veidā.
Katrā flakonā 17 ml šķīduma satur 510 mg dzelzs, ferumoksitola veidā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām
Melns vai sarkanīgi brūns šķīdums
Osmolalitāte: 270-330 mosm/kg
pH: 6,5 līdz 8,0

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rienso ir indicēts intravenozai dzelzs deficīta anēmijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hronisku nieru slimību (HNS).

Dzelzs deficīta diagnozei jābūt balstītai uz attiecīgiem laboratoriskajiem izmeklējumiem (skatīt 4.2 apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Rienso jāievada tikai apmācīta medicīniskā personāla klātbūtnē ar zināšanām anafilaktisku reakciju novērtēšanā un ārstēšanā un telpā, kur ir iespējams nekavējoties nodrošināt atdzīvināšanas pasākumus pilnā apjomā.

Pacienti katras Rienso infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc katras infūzijas ir rūpīgi jānovēro, vai tiem nerodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomi, tostarp jāizmēra asinsspiediens un pulss. Turklāt pacienti infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc tam ir jānovieto guļus vai daļēji guļus stāvoklī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ārstēšanas kurss

Rienso ārstēšanas kursa norise ir atkarīga no pacienta hemoglobīna līmeņa pirms ārstēšanas un ķermeņa masas, kā norādīts 1. tabulā.

Katra 510 mg deva tiek ievadīta intravenozas infūzijas veidā vismaz 15 minūtes. Pacientiem, kuri saņem divas devas, otru 510 mg infūziju jāievada pēc 2 līdz 8 dienām, saskaņā ar 1. tabulu.

1. tabula: Ieteicamo devu tabula Rienso ievadei

	Kopējais ievadāmā Rienso daudzums dzelzs mg (flakonu skaits)	
Hemoglobīns	≤ 50 kg ķermeņa masas	>50 kg ķermeņa masas
> 10-12 g/dl	510 mg dzelzs (1 flakons)	2 × 510 mg dzelzs (2 flakoni)
≤ 10 g/dl	2 × 510 mg dzelzs (2 flakoni)	2 × 510 mg dzelzs (2 flakoni)

Maksimālā deva ir 1020 mg (2 flakoni), abas Rienso devas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi.

Rienso nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem hemoglobīna līmenis ir lielāks par 12 g/dl, transferīna piesātinājums serumā (TSAT) ir lielāks par 50% vai feritīna līmenis ir lielāks par 800 ng/ml (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Atkārtota novērtēšana jāveic ne ātrāk kā vienu mēnesi pēc Rienso ārstēšanas kursa beigām un tai jāietver laboratorisko izmeklēšanu ar hematoloģisko un dzelzs rādītāju noteikšanu.

Atkārtota ārstēšana

Lai uzturētu stabilu hemoglobīna līmeni, atkārtota ārstēšana ar Rienso var tikt rekomendēta pēc tam, kad pacientam atkārtoti tiek izvērtēts un apstiprināts dzelzs deficīts. Uzturošā terapija un pacienta uzraudzība – jāseko rekomendācijām pašreizējās vadlīnijās (piemēram, Pārstrādātās Eiropas labas prakses vadlīnijas).

Pediatriskā populācija

Rienso drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tāpēc Rienso nedrīkst nozīmēt bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Īpaša populācija – hemodialīzes pacienti

Rienso ievadīšana jāuzsāk pēc asinsspiediena stabilizēšanas un pēc vismaz vienas hemodialīzes seansa stundas.

Aknu darbības traucējumi

Rienso lietošana nav īpaši pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem; klīniskā pieredze ar 8 pacientiem ir ierobežota. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem parenterāli dzelzs preparātus drīkst ievadīt tikai pēc rūpīga riska/ieguvuma novērtējuma. Nav ieteicams mainīt 1. tabulā norādītās devas.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai infūzijas veidā.

Rienso jāievada infūzijas veidā ar 50-250 ml sterilu 0,9% nātrija hlorīda vai sterilu 5% glikozes šķīdumu vismaz 15 minūtes (skatīt 6.3. un 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Rienso lietošana ir kontrindicēta šādos gadījumos:

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, Rienso vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir jebkāda zināma alerģija pret zālēm, tostarp zināma paaugstināta jutība pret citiem parenterāli lietotiem dzelzs preparātiem;
- dzelzs pārslodzes pazīmes;
- anēmija, ko nav izraisījis dzelzs deficīts.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Parenterāli ievadīti dzelzs preparāti var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp smagas pakāpes un potenciāli letālas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas. Ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām pēc iepriekš bez komplikācijām parenterāli lietotām kompleksu dzelzs preparātu devām.

Paaugstinātas jutības reakciju risks ir lielāks pacientiem ar zināmu alerģiju, ieskaitot alerģiju pret zālēm, tostarp pacientiem, kam ir bijusi smagas pakāpes astma, ekzēma vai citas atopiskas alerģijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakciju pret parenterāli lietotiem kompleksiem dzelzs preparātiem risks ir lielāks pacientiem ar imūnsistēmas vai iekaisīgām slimībām (piemēram, sistēmisko sarkano vilkēdi, reimatoīdo artrītu).

Rienso jāievada tikai apmācīta medicīniskā personāla, kam ir zināšanas anafilaktisku reakciju novērtēšanā un ārstēšanā, klātbūtnē un telpā, kur ir iespējams nekavējoties nodrošināt atdzīvināšanas pasākumus pilnā apjomā. Pacienti katras Rienso infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc katras infūzijas ir rūpīgi jānovēro, vai tiem nerodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomi, tostarp jāizmēra asinsspiediens un pulss. Turklāt pacienti infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc tam ir jānovieto guļus vai daļēji guļus stāvoklī.

Pēc katras Rienso ievadīšanas visi pacienti jānovēro vismaz 30 minūtes, vai nerodas nevēlamas blakusparādības. Ja ievadīšanas laikā rodas paaugstinātas jutības reakcijas vai nepanesības pazīmes, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Jānodrošina sirdsdarbības un elpošanas reanimācijas līdzekļu un iekārtu akūtu anafilaktisku/anafilaktoīdu reakciju novēršanai, tostarp injicējama adrenalīna šķīduma attiecībā 1:1000, pieejamība. Attiecīgi jānodrošina papildu ārstēšana ar antihistamīniem un/vai kortikosteroīdiem.

Pēcreģistrācijas periodā, lietojot Rienso, novēroja letālas un dzīvībai bīstamas paaugstinātas jutības reakcijas. Klīniskās izpausmes iekļāva anafilaktiska tipa reakcijas, kas izpaudās ar sirdsdarbības apstāšanos/ sirds un elpošanas apstāšanos, klīniski nozīmīgu hipotensiju, ģīboni un nereaģēšanu (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem (> 65 gadus veciem) vai pacientiem ar vairākām blakusslimībām, kuriem rodas nopietna paaugstinātas jutības reakcija, var būt īpaši smagas sekas.

Hipotensija

Ziņots par smagām nevēlamām blakusparādībām, kas izpaužas kā klīniski nozīmīga hipotensija. Pēc Rienso ievadīšanas var sekot hipotensija ar vai bez citām paaugstinātas jutības pazīmēm (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pēc katras Rienso ievadīšanas reizes nepieciešams novērot pacientus, lai noteiktu, vai nav radušās hipotensijas pazīmes vai simptomi.

Dzelzs pārslodze

Rienso nedrīkst ievadīt pacientiem ar dzelzs pārslodzi. Rienso nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem hemoglobīna līmenis ir lielāks par 12 g/dl, transferīna piesātinājums serumā (TSAT) ir lielāks par 50% vai feritīna līmenis ir lielāks par 800 ng/ml (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Imunoloģiska slimība vai infekcija

Parenterāla dzelzs ievade jāveic piesardzīgi imunoloģiskas slimības vai akūtas vai hroniskas infekcijas gadījumā. Nav ieteicams ievadīt Rienso pacientiem ar esošu bakterēmiju.

Atkārtota ārstēšana/Ilgstoša lietošana

Ir pieejams ierobežots skaits klīnisko pētījumu par atkārtotu Rienso lietošanu un nav pieejami klīniskie pētījumi par atkārtotu ilgstošu lietošanu. Informāciju par pēcreģistrācijas pieredzi Rienso lietošanā skatīt apakšpunktā 5.1.

Etilspirta un nātrija saturs

Šīs zāles satur nelielu daudzumu etilspirta (alkohola), mazāk nekā 100 mg 17 ml flakonā.

Šīs zāles satur mazāk nekā 23 mg nātrija 17 ml flakonā, t.i., praktiski nātriju nesaturošas.

Magnētiskās rezonanses (MR) attēlveidošana

Rienso ievadīšana var īslaicīgi ietekmēt MR attēlveidošanas diagnostiskās spējas.

Paredzētie MR attēlveidošanas izmeklējumi jāveic pirms Rienso ievadīšanas.

Ietekme uz MR angiogrāfiju ilgst aptuveni 1-2 dienas, savukārt ietekme uz audu diagnostisko attēlveidošanu var ilgt līdz pat 6 mēnešiem.

MR attēlu interpretācija ir panākama agrāk, ja ir zināms par neseno Rienso ievadīšanu vai ja izmantotas T1- vai protonu blīvuma svērtās MR pulsa sekvences.

Rienso ievade neietekmē rentgenoloģisko izmeklēšanu, datortomogrāfiju (DT), pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET), viena fotona emisijas datortomogrāfiju (single photon emission computed tomography, SPECT), ultrasonogrāfiju vai kodolmedicīnas attēlveidošanu.

Ietekme uz seroloģisko izmeklēšanu

24 stundu laikā pēc Rienso ievadīšanas laboratorijas analīzes var uzrādīt pārāk augstu dzelzs līmeni serumā un palielinātu transferīnam piesaistītā dzelzs līmeni, mērot dzelzs daudzumu arī Rienso preparāta sastāvā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi. Tāpat kā pārējo parenterālo dzelzs preparātu gadījumā, perorāli lietotās dzelzs uzsūkšanās spēja mazinās, lietojot preparātus vienlaicīgi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā un grūtniecības stāvoklī

Atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi par Rienso lietošanu grūtniecēm nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ pirms lietošanas grūtniecības laikā jāveic rūpīga riska/ieguvuma izvērtēšana, un Rienso grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzelzs deficītu, kas rodas pirmajā grūtniecības trimestrī, daudzos gadījumos var ārstēt ar perorālu dzelzs lietošanu. Ja tiek uzskatīts, ka Rienso terapijas ieguvums pārsniedz iespējamo risku gan mātei, gan auglim, ārstēšanu ieteicams veikt otrajā un trešajā trimestrī.

Rienso sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot adekvātus kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Rienso izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem liecina par Rienso izdalīšanos pienā (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar Rienso, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas mātei.

Fertilitāte

Pētījumi ar pieaugušām žurkām neuzrādīja nevēlamu ietekmi uz fertilitāti vai reproduktivitāti kopumā (skatīt 5.3 apakšpunktu). Pētot žurku prenatalo un postnatalo attīstību tika novērota nevēlama ietekme uz seksuālo nobriešanu un spēju radīt pēcnācējus F1-paaudzē (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rienso maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pēc Rienso ievadīšanas vērojami tādi simptomi kā reibonis, apjukums vai viegls reibonis, pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus līdz šo simptomu izzušanai.

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 1562 pacienti ar HNS, nevēlamās blakusparādības novēroja 7,9% Rienso lietotāju un 0,2% gadījumu ziņots par smagām blakusparādībām.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta simptomi (caureja, aizcietējums, slikta dūša un vemšana), galvassāpes, reibonis un hipotensija, visos gadījumos novērotas mazāk nekā 2,5% pacientu. Smagas paaugstinātas jutības reakcijas vai smaga hipotensija novērotas retāk (mazāk nekā 1 gadījumā no 100 pacientiem) un ziņotas 0,2% (3/1562) HNS pacientu, kuri saņēma Rienso klīnisko pētījumu laikā. Viens no šiem trim gadījumiem tika aprakstīts kā anafilaksei līdzīga reakcija.

Nevēlamo blakusparādību tabula

2. tabulā norādītas visas blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos ar 1562 HNS pacientiem, kuri saņēma divas 510 mg Rienso injekcijas ar 2 līdz 8 dienu intervālu un pēcreģistrācijas pieredze.

2. tabula: Nevēlamās blakusparādības klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas pieredzē

ORGĀNU SISTĒMU KLASIFIKĀCIJA	BIEŽI (≥1/100 līdz <1/10)	RETĀK (≥1/1 000 līdz <1/100)	RETI (≥1/10 000 līdz 1/1 000)	BIEŽUMS NAV ZINĀMS (NEVAR NOTEIKT PĒC PIEEJAMIEM DATIEM)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Eozinofīlija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Hipersensitivitāte ieskaitot anafilaktiskas reakcijas*		Dzīvībai bīstamas Anafilaktiskas/anafilaksei līdzīgas reakcijas*
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Pavājināta ēstgriba Pastiprināta ēstgriba	Dehidratācija Podagra Hiperkaliēmija	
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis Garšas sajūtas traucējumi Galvassāpes Miegainība Dedzinoša sajūta	Parestēzija	Ģibonis Nereaģēšana Samaņas zudums

ORGĀNU SISTĒMU KLASIFIKĀCIJA	BIEŽI (≥1/100 līdz <1/10)	RETĀK (≥1/1 000 līdz <1/100)	RETI (≥1/10 000 līdz 1/1 000)	BIEŽUMS NAV ZINĀMS (NEVAR NOTEIKT PĒC PIEEJAMIEM DATIEM)
Acu bojājumi			Pastiprināta asarošana Neskaidra redze	
Sirds funkcijas traucējumi				Tahikardija/aritmija, Sirdsdarbības apstāšanās Sirds un elpošanas apstāšanās Miokarda infarkts Cianoze Sastrēguma sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (hipotensija, pazemināts asinsspiediens) Piesarkums (piesarkums, karstuma viļņi) Hipertensija (hipertensija, pastāvīgi augsta hipertensija)		Vazodilatācija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa	Deguna asiņošana	Bronhu spazmas Klepus Hiperventilācija Hipoksija Balsenes tūska Rīkles tūska Elpošanas apstāšanās Elpošanas mazspēja Kakla kairinājums Rīkles sasprindzinājums Sēkšana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Caureja Aizcietējumi Slikta dūša Sāpes vēderā (vēdera uzpūšanās, sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta vēderā) Vemšana Izmainīta fēču krāsa	Sausa mute Dispepsija Sāpīga mēle	Lūpu pietūkums Mēles pietūkums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu funkcijas traucējumi	

ORGĀNU SISTĒMU KLASIFIKĀCIJA	BIEŽI (≥1/100 līdz <1/10)	RETĀK (≥1/1 000 līdz <1/100)	RETI (≥1/10 000 līdz 1/1 000)	BIEŽUMS NAV ZINĀMS (NEVAR NOTEIKT PĒC PIEEJAMIEM DATIEM)
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi (izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, niezoši izsitumi nātrene) Nieze (ģeneralizēta nieze) Asinsizplūdumi Pastiprināta svīšana (hiperhidroze, svīšana naktī) Pastiprināta ādas pigmentācija Ādas reakcija		Angioneirotiskā tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu / locītavu sāpes vai stīvums (artralģija, mialģija, muskuļu vājums, kaulu un muskuļu stīvums) Muguras sāpes Muskuļu spazmas		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā (infūzija/zilums injekcijas vietā, sāpes, reakcija, pietūkums, siltuma sajūta, asiņošana, kairinājums, izsitumi)	Nogurums (nespēks, nogurums) Sāpes krūtīs (nepatīkama sajūta krūtīs, sāpes krūtīs) Drebuļi Drudzis (karstuma sajūta, drudzis)		Ādas krāsas izmaiņas injekcijas vietā Nieze injekcijas vietā
Izmeklējumi		Paaugstināts feritīna līmenis serumā	Pazemināts glikozes līmenis asinīs	Pulsa zudums Pazemināts skābekļa piesātinājums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Kontūzija		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamās blakusparādības, kas klīniskajos pētījumos noveda pie ārstēšanas pārtraukšanas un tika novērotas ≥2 ar Rienso ārstētajiem pacientiem, bija hipotensija, pietūkums infūzijas vietā, paaugstināts feritīna līmenis serumā, sāpes krūtīs, caureja, reibonis, ekhimozes, nieze, hroniska nieru mazspēja un nātrene.

*Pēcreģistrācijas periodā, lietojot Rienso, novēroja letālas un dzīvībai bīstamas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.3. and 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rienso pārdozēšanu cilvēkiem. Pēc reģistrācijas fāzē vairāki pacienti saņēma lielāku Rienso devu intervālā no 1 g dienas laikā līdz 2,5 g 21 dienas laikā. Tikai vienā gadījumā novēroti nelieli izsitumi. Pārmērīga Rienso ievadīšana var izraisīt dzelzs akumulāciju tās uzkrāšanās vietās, veicinot hemosiderozes attīstību.

Periodiska laboratorisko rādītāju uzraudzība, novērojot dzelzs uzkrāšanās rādītājus, piemēram, feritīna līmeni serumā un transferīna piesātinājumu, ļauj konstatēt dzelzs akumulāciju. Tomēr jāievēro piesardzība, novērtējot dzelzs līmeni serumā 24 stundu laikā pēc Rienso ievadīšanas, jo laboratorijas analīzes var uzrādīt pārāk augstu dzelzs līmeni serumā un palielinātu transferīnam piesaistīta dzelzs līmeni, mērot dzelzs daudzumu arī Rienso preparāta sastāvā. Lūdzu, skatīt informāciju par dzelzs pārslodzi 4.4 apakšpunktā un dozēšanas norādījumus 4.2 apakšpunktā.

Nepieciešamības gadījumā pārdozēšana jāārstē ar dzelzi helatējošu līdzekli.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Vēl nav piešķirts, ATĶ kods: Vēl nav piešķirts

Darbības mehānisms

Rienso ir koloidāls dzelzs-karbohidrāta komplekss. Tas satur dzelzs oksīda daļiņas ar dzelzs oksīda kodolu un poliglikozes sorbīta-karboksīmetilētera apvalku. Apvalks izolē bioaktīvo dzelzi no plazmas komponentiem, līdz dzelzs-karbohidrāta komplekss nokļūst retikuloendoteliālās sistēmas makrofāgos aknās, liesā un kaulu smadzenēs. Šūnu iekšienē dzelzs atbrīvojas no dzelzs-karbohidrāta kompleksa makrofāgu vezikulās. Pēc tam dzelzs uzkrājas šūnu iekšienē (piemēram, feritīna veidā) vai plazmā saistās ar transferīnu un nokļūst eritrocītu priekšteču šūnās, lai pārveidotos hemoglobīnā.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Rienso drošība un efektivitāte (kumulatīvā deva 1,02 gramī) dzelzs deficīta novēršanai HNS pacientiem ar dzelzs deficīta anēmiju tika novērtēta trīs randomizētos, atklātos, kontrolētos klīniskos pētījumos (1., 2. un 3. pētījums). Galvenie efektivitātes rezultāti katra pētījuma kontrolētās fāzes 35. dienā norādīti 3. tabulā. Tie parāda rezultātus bāzlīnijā un vidējās pārmaiņas līdz 35. dienai, izvērtējot hemoglobīna līmeni (Hgb, g/dl), transferīna piesātinājumu (TSAT, %) un feritīna līmeni (ng/ml), kā arī pacientu proporciju ar Hgb līmeņa pieaugumu 35. dienā (definēta kā pacientu proporcija ar Hgb līmeņa pieaugumu par vismaz 1,0 g/dl) katrā 1., 2. un 3. pētījuma ārstēšanas grupā.

3. tabula: Efektivitātes rezultātu kopsavilkums 35. dienā (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)

Rezultāts	1. pētījums HNS bez dialīzes		2. pētījums HNS bez dialīzes		3. pētījums HNS ar hemodialīzi	
	Rienso n = 226	Perorālā dzelzs n = 77	Rienso n = 228	Perorālā dzelzs n = 76	Rienso n = 114	Perorālā dzelzs n = 116
Bāzlīnijas Hgb (vidēji ± SD, g/dl)	9.9 ± 0.8	9.9 ± 0.7	10.0 ± 0.7	10.0 ± 0.8	10.6 ± 0.7	10.7 ± 0.6
Hgb pārmaiņas no bāzlīnijas līdz 35. dienai (vidēji ± SD, g/dl)	1.2* ± 1.3	0.5 ± 1.0	0.8* ± 1.2	0.2 ± 1.0	1.0* ± 1.1	0.5 ± 1.1
Hgb līmeņa pieauguma proporcija (%) (%)	51.8	19.5	39.0	18.4	49.1	25.0
Bāzlīnijas TSAT (vidēji ± SD, %)	9.8 ± 5.4	10.4 ± 5.2	11.3 ± 6.1	10.1 ± 5.5	15.7 ± 7.2	15.9 ± 6.3
TSAT pārmaiņas no bāzlīnijas līdz 35. dienai (vidēji ± SD, %)	9.2 ± 9.4	0.3 ± 4.7	9.8 ± 9.2	1.3 ± 6.4	6.4 ± 12.6	0.6 ± 8.3
Bāzlīnijas feritīna līmenis (vidējais ± SD, ng/ml)	123.7 ± 125.4	146.2 ± 136.3	146.1 ± 173.6	143.5 ± 144.9	340.5 ± 159.1	357.6 ± 171.7
Feritīna pārmaiņas no bāzlīnijas līdz 35. dienai (vidēji ± SD, ng/ml)	300.7 ± 214.9	0.3 ± 82.0	381.7 ± 278.6	6.9 ± 60.1	233.9 ± 207.0	-59.2 ± 106.2

*p≤0,001 galvenajam efektivitātes rezultātam

Hgb = hemoglobīns; TSAT = transferīna piesātinājums; SD = standarta novirze

Visos trijos pētījumos pacienti ar HNS un dzelzs deficīta anēmiju tika randomizēti ārstēšanai ar Rienso vai perorāliem dzelzs preparātiem. Rienso ievadīja divu 510 mg intravenozu injekciju veidā (ar 2 līdz 8 dienu intervālu) un perorālās dzelzs (dzelzs fumarāta) kopējā dienas deva bija 200 mg elementārās dzelzs 21 dienas laikā. Pētījuma galvenais iznākums bija hemoglobīna pārmaiņu novērtējums no bāzlīnijas līdz 35. dienai. 1. un 2. pētījumā tika iekļauti pacienti ar HNS bez vajadzības pēc dialīzes, bet 3. pētījumā piedalījās hemodialīzes pacienti.

Vidējais pacientu vecums 1. pētījumā bija 66 gadi (intervālā no 23 līdz 95 gadiem); 60% bija sievietes; 65% piederēja baltajai rasei, 32% bija melnādaini un 2% piederēja citām rasēm. Rienso un perorālās dzelzs lietotāju grupās attiecīgi 42% un 44% pacientu bāzlīnijā saņēma eritropoēzi stimulējošus aģentus (ESA).

Vidējais pacientu vecums 2. pētījumā bija 65 gadi (intervālā no 31 līdz 96 gadiem); 61% bija sievietes; 58% piederēja baltajai rasei, 35% bija melnādaini un 7% piederēja citām rasēm. Rienso un perorālās dzelzs lietotāju grupās attiecīgi 36% un 43% pacientu bāzlīnijā saņēma eritropoēzi stimulējošus aģentus (ESA).

Vidējais pacientu vecums 3. pētījumā bija 60 gadi (intervālā no 24 līdz 87 gadiem); 43% bija sievietes; 34% piederēja baltajai rasei, 59% bija melnādaini un 7% piederēja citām rasēm. Visi pacienti bāzlīnijā saņēma ESA.

Pēc katra III fāzes pētījuma kontrolētās fāzes beigām pacienti, kuriem saglabājās dzelzs deficīts un anēmija, varēja izvēlēties atkārtot ārstēšanu un saņemt divas papildu Rienso 510 mg intravenozās

injekcijas, sasniedzot kopējo kumulatīvo devu - 2,04 g. Kopumā 69 pacientiem kopējā kumulatīvā deva bija 2,04 g. Nevēlamo blakusparādību raksturojums un biežums pēc atkārtotas Rienso ievades līdzinājās blakusparādībām, kas novērotas pēc divām pirmajām intravenozajām injekcijām.

Placebo kontrolētā, krusteniskā pētījumā 713 HNS pacienti saņēma vienreizēju Rienso 510 mg un placebo devu. Par šiem pacientiem ziņotās nevēlamās blakusparādības pēc raksturojuma un biežuma līdzinājās tām, kas novērotas pārējos klīniskajos pētījumos.

Pēcregistrācijas dati no dialīzes klīnikām Amerikas Savienotajās Valstīs

Retrospektīvie novērojumu dati no trim lielām hemodialīzes klīnikām ASV par 1 gada periodu ietvēra informāciju par vairāk nekā 8600 pacientu ārstēšanu ar vairāk nekā 33300 ievadītām Rienso devām; gandrīz 50% pacientu saņēma atkārtotu ārstēšanu ar 4 vai vairāk devām. Pēc ārstēšanas vidējais hemoglobīna līmenis paaugstinājās (0,5-0,9 g/dl) un stabilizējās robežās no 11-11,7 g/dl 10 mēnešu periodā pēc devas saņemšanas; pēc atkārtotas ārstēšanas netika saņemti jauni drošības signāli.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Rienso vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās dzelzs deficīta izraisītas anēmijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Rienso farmakokinētiskās (FK) īpašības ir pētītas veseliem pētījuma dalībniekiem un pacientiem ar 5.D stadijas HNS un hemodialīzi. Cilvēkiem novērota no devas atkarīga, kapacitātes ierobežota Rienso eliminācija no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu apmēram 16 stundu garumā. Klīrenss (CL) mazinājās, palielinot Rienso devu. Izklīdes tilpums (Vd) atbilda plazmas tilpumam, un tas nozīmē, ka maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un terminālā eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) vērtības palielinājās līdz ar devu. Noteiktās CL un Vd vērtības pēc divām Rienso 510 mg devām, ievadot intravenozi 24 stundu laikā, bija attiecīgi 69,1 ml/h un 3,3 l. C_{max} un maksimālās koncentrācijas sasniegšanas laiks (t_{max}) bija attiecīgi 206 mcg/ml un 0,32 h. Infūzijas ātrums neietekmēja Rienso FK rādītājus. Netika novērotas Rienso FK rādītāju atšķirības starp dzimumiem. Rienso nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, lokālo panesamību un imūntoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Četru nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām pēc atveseļošanās 26 nedēļu periodā aknu pārmaiņas (fokusa vai multifokāla asiņošana, hemorāģiska nekroze, hronisks iekaisums, un / vai žultsceļu hiperplāzija) novēroja sieviešu kārtas dzīvniekiem (kumulatīvais HED no devu grupām tiek salīdzināts ar drošības multiplu 5,1 un 10,5 ar kumulatīvo terapeitisko devu cilvēkam (2×510 mg Fe) uz 60 kg cilvēka masas). Šādas blakusparādības netika novērotas vīriešu kārtas dzīvniekiem šī pētījuma ietvaros vai 13 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām (bez atveseļošanās). Kā tika novērots klīniskajos pētījumos, nav pierādījumu, ka žurku mātītēm novērotās blakusparādības attiecas uz cilvēkiem.

Kancerogenitātes pētījumi ar Rienso nav veikti.

Pētījumos ar žurkām netika novērota nevēlama ietekme uz fertilitāti vai reproduktivitāti kopumā, lietojot Rienso intravenozi ar devu līdz pat 18 mg Fe/kg/dienā (devas ekvivalents cilvēkam 2,9 mg Fe/kg/dienā).

Rienso ievadīšana žurkām organoģenēzes stadijā, izmantojot mātītēm toksisku devu (100 mg Fe/kg/dienā), izraisīja augļa masas samazināšanos.

Rienso ievadīšana trušiem organoģenēzes stadijā izraisīja masas samazināšanos auglim un ārējas un/vai mīksto audu malformācijas (nepareizi novietotas vai saliektas priekškājas un nepareizi novietotas pakalķājas, iekšēja hidrocefālija, neattīstītas smadzenes, šķeltas aukslējas un mikroglosija) pie augstas devas 45,3 mg Fe/kg/dienā (devas ekvivalents cilvēkam 14,6 mg Fe/kg/dienā), deva, kas inducēja tikai minimālu toksisku ietekmi mātītei.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos žurkām novēroja aizkavētu seksuālo nobriešanu vīriešu kārtas mazuļiem, lietojot lielu devu - 60 mg Fe/kg/dienā (devas ekvivalents cilvēkam 9,7 mg Fe/kg/dienā). Sieviešu kārtas mazuļiem, lietojot attiecīgi vidēji lielas un lielas devas – 30 mg Fe/kg/dienā un 60 mg Fe/kg/dienā (devas ekvivalents cilvēkam 4,8 mg Fe/kg/dienā un 9,7 mg Fe/kg/dienā), aizkavējās seksuālā nobriešana un dažos gadījumos novēroja estrālā cikla traucējumus. Spējas radīt pēcnācējus (reproduktīvās spējas) samazinājās tēviņiem pēc lielām zāļu devām un mātītēm pēc vidējām un lielām zāļu devām, neatkarīgi no tā, vai F1 paaudzes tēviņus sapāroja ar F1 paaudzes mātītēm vai pētījumā neiesaistītām mātītēm un otrādi.

Pētot zīdīšanas periodu žurkām, konstatēja minimālu Rienso ekskreciju vai ar Rienso saistītu radioaktivitāti pienā pēc vienreizējas intravenozas devas, ievadot apmēram 100 mg Fe/kg (devas ekvivalents cilvēkam 16,1 mg Fe/kg, apmēram 2 reizes pārsniedz ieteicamo 510 mg devu, vērtējot pēc mg/m^2) un izmantojot neiezīmētu preparātu vai arī ar ^{59}Fe vai ^{14}C -marķētu produktu 10-11 dienu garumā pēc dzemdībām. Maksimālie rādītāji tika novēroti 8 līdz 24 stundas pēc ievades.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Poliglikozes-sorbīta karboksimetilēteris (PSK)

Mannīts

Ūdens injekcijām

Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

48 mēneši.

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas un pēc atšķaidīšanas infūzijām:

Ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte konstatēta 96 stundas 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizmanto nekavējoties. Ja tās nav izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs un uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 4 stundas 25°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Rienso drīkst sajaukt (lietot maisījumā) tikai ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai sterilu 5% glikozes šķīdumu, ar galīgo koncentrāciju 2-8 mg dzelzs/mililitrā.

Nekādus citus intravenozos atšķaidīšanas šķīdumus vai terapeitiskos līdzekļus izmantot nedrīkst. Atšķaidīšanas norādījumus skatīt 4.2 apakšpunktā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

17 ml šķīduma flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutila gumija) un fiksējošu alumīnija vāciņu.

Pieejams iepakojumos pa 1, 2, 6 vai 10 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rienso ievadīšana

Flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms ievadīšanas nepieciešams vizuāli pārbaudīt flakonus, vai nav daļiņu piejaukuma vai bojājumu pazīmes.

Rienso jāievada intravenozas infūzijas veidā jaunā vai iepriekš izveidotā venozās pieejas vietā.

Zāļu ievadīšana jāveic šādi:

Hemodialīzes pacientiem:

Zāļu ievadīšana jāuzsāk pēc asinsspiediena stabilizēšanas un pēc vismaz vienas hemodialīzes seansa stundas.

Visiem pacientiem:

- ievadīt Rienso infūzijas veidā šādi:
 - o 510 mg (viens flakons), kas atšķaidīts ar 50-250 ml sterilu 0,9% nātrija hlorīda vai sterilu 5% glikozes šķīdumu, ievadot vismaz 15 minūtes (koncentrācijā 2-8 mg dzelzs/mililitrā).
- pacienti katras Rienso infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc katras infūzijas ir rūpīgi jānovēro, vai tiem nerodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomi, tostarp jāizmēra asinsspiediens un pulss. Turklāt pacienti infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc tam ir jānovieto guļus vai daļēji guļus stāvoklī.
- ievadīt viena flakona devu infūzijas veidā. Otra zāļu flakona deva jāievada infūzijas veidā pēc divām līdz astoņām dienām, ja norādīts.
- neizlietotās zāles vai izlietojie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15.06.2012

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Pirms Rienso lietošanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas par izglītības programmas formātu un saturu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību, kā arī jebkuriem citiem programmas aspektiem ar valsts kompetentajām institūcijām.

Izglītības programmas mērķis ir uzsvērt paaugstinātas jutības reakciju riskus un brīdinājumus un pacientu novērošanu zāļu ievadīšanas laikā un pēc tās.

RAĪ ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Rienso ir pieejams tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuriem paredzams lietot Rienso, ir pieejama/nodrošināta izglītības pakete, kas satur sekojošo:

- veselības aprūpes speciālista kontrolesaraksts;

- pacienta brīdinājuma kartīte.

Veselības aprūpes speciālista kontrolsarakstam jāsaturs šādi pamatelementi:

- kontrolsarakstā jāietver rūtiņas, lai varētu atzīmēt un dokumentēt sekojošo:
 - atbilstošu apstākļu apstiprinājumu (ārkārtas situācijas reanimācijas iekārtu pieejamība) pirms ferumoksitola ievadīšanas;
 - pacienta piemērotību;
 - kontrindikācijas un brīdinājumus;
 - ievadīšanas ilgumu;
 - daļēji guļus stāvokli ievadīšanas laikā;
 - pacientu novērošanas ilgumu pēc ievadīšanas.

Pacienta brīdinājuma kartītei jāsaturs šādi galvenie pamatelementi:

- informāciju par nopietnu, ieskaitot letālu, paaugstinātas jutības reakciju risku: kontrindikācijas, īpašās pacientu grupas (piemēram, grūtnieces, vecāki cilvēki), brīdinājumi, paaugstinātas jutības reakciju simptomi, nepieciešamība veselības aprūpes speciālistiem veikt novērošanu 30 minūtes pēc zāļu ievadīšanas, brīdinājums par vēlīnām alerģiskām reakcijām.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Nosacījums	Datums
RAĪ jāveic pēcreģistrācijas drošuma pētījums (<i>Post-authorisation Safety Study, PASS</i>), lai sīkāk raksturotu drošuma aspektu attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām. Pētījums jāatspoguļo arī iesniedzamajā atjauninātajā RPP plānā. Pētījuma gala ziņojuma iesniegšanas termiņš:	2016. gada 31. jūlijs
RAĪ jāveic pētījums, lai pārbaudītu ar ferumoksitola iedarbību saistīto paaugstinātas jutības reakciju mehānismu, saskaņā ar CHMP apstiprinātu protokolu. Pētījuma gala ziņojuma iesniegšanas termiņš:	2016. gada 31. oktobris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastītes marķējums (1, 2, 6 vai 10 flakonu iepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rienso 30 mg/ml šķīdums infūzijām
Ferrum (ferumoxytolum)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīduma injekcijām satur 30 mg dzelzs.
17 ml šķīduma injekcijām satur 510 mg dzelzs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
Poliglikozes-sorbīta karboksimetilēteris (PSK)
Mannīts
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Sālsskābe (pH pielāgošanai)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 flakons
2 flakoni
6 flakoni
10 flakoni

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakona marķējums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Rienso 30 mg/ml infūzija
Ferrum (ferumoxytolum)
Tikai intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

510 mg/17 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rienso 30 mg/ml šķīdums infūzijām *Ferrum (ferumoxytolum)*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rienso un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Rienso saņemšanas
3. Kā Rienso ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rienso
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rienso un kādam nolūkam tās lieto

Rienso ir dzelzs preparāts, kas satur aktīvo vielu ferumoksitolu un to ievada infūzijas veidā vēnā. To lieto dzelzs deficīta anēmijas ārstēšanai pieaugušiem cilvēkiem, kuriem trūkst dzelzs rezervju nieru darbības traucējumu dēļ.

Dzelzs ir svarīgs elements hemoglobīna veidošanas procesā, sarkano asins šūnu molekula skābekļa transportēšanai organismā. Ja organismā trūkst dzelzs, traucēta hemoglobīna veidošanās un rezultātā attīstās anēmija (zems hemoglobīna līmenis).

Rienso terapijas mērķis ir organisma dzelzs rezervju atjaunošana.

2. Kas jāzina pirms Rienso saņemšanas

Pirms Rienso ievadīšanas ārsts būs Jums veicis asins analīzi, lai apstiprinātu dzelzs deficīta anēmiju.

Nedrīkst lietot Rienso šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret šīm zālēm vai vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums agrāk ir bijusi alerģija pret zālēm vai smagas pakāpes alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas pret citiem injicējamiem dzelzs preparātiem.
- ja Jums ir dzelzs pārslodze (palielināts dzelzs daudzums organismā).
- ja anēmiju nav izraisījis dzelzs deficīts.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rienso saņemšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums ir bijusi alerģija pret zālēm.
- ja Jums ir sistēmiskā sarkanā vilkēde.
- ja Jums ir reimatoīdais artrīts.
- ja Jums ir smagas pakāpes astma, ekzēma vai citas alerģijas.

- ja Jums ir aknu slimība.
- ja Jums ir imūnās sistēmas darbības traucējumi.
- ja Jums ir kādas infekcijas, ieskaitot infekcijas, kas izplatās asins plūsmā.
- ja Jums paredzēta magnētiskās rezonanses attēlveidošana (MR skenēšana), jo šīs zāles var ietekmēt skenējuma interpretāciju. Šī paša iemesla dēļ konsultējieties arī ar savu ārstu vai rentgenologu, ja esiet saņēmis/-usi Rienso pēdējo 6 mēnešu laikā, un Jums ir nozīmēta MR attēlveidošana.

Rienso lietošana var ietekmēt Jūsu dzelzs līmeņa asinīs rezultātu interpretāciju.

Bērni un pusaudži

Rienso nedrīkst ievadīt bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Rienso

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība

Rienso nav pārbaudīts grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Ja esat grūtniece, Jūs nedrīkstat saņemt Rienso.

Ja Jums iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā nepieciešams izmantot dzimstības kontroles metodes.

Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā, nepieciešams konsultēties ar ārstu.

Ārsts izlems, vai Jums ir jālieto šīs zāles.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai šo zāļu aktīvā viela izdalās ar mātes pienu. Ja barojat bērnu ar krūti, pirms Rienso saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Daži cilvēki pēc ārstēšanas var just reiboni, apjukumu vai vieglu reiboni. Ja novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Rienso satur etanolu un nātriju

Šīs zāles satur nelielu daudzumu etilspirta (alkohola), mazāk nekā 100 mg 17 ml flakonā.

Šīs zāles satur mazāk par 23 mg nātrija 17 ml flakonā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā Rienso ievada

Jūsu ārsts noteiks nepieciešamo Rienso devu, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu un asins analīžu rezultātus. Jūs saņemsiet 1 vai 2 Rienso flakonus (katrs 510 mg) infūzijai, un katra deva tiks ievadīta infūzijas veidā vēnā. Pacientiem, kuriem paredzēti divi flakoni, otru ievadīs infūzijas veidā divas līdz astoņas dienas pēc pirmās infūzijas. Ārsts izlems, vai nepieciešams ievadīt papildu Rienso devas un cik ilgi. Ārsts arī kontrolēs asins analīžu rezultātus, lai novērstu pārmērīgu dzelzs uzkrāšanos.

Ārsts vai medmāsa ievadīs Rienso infūzijas veidā vēnā. Jums būs jāatguļas un Jums uzraudzīs asinsspiedienu un pulsu. Rienso ievadīs apstākļos, kuros jebkādu alerģisku reakciju var atbilstoši un savlaicīgi ārstēt.

Infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc katras infūzijas ārsts vai medmāsa Jūs rūpīgi novēros. Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja jūtaties slikti. Viņi var izlemt pārtraukt infūziju.

Ja Jums tiek veikta hemodialīze, Jūs varat saņemt Rienso infūzijas veidā 15 minūtes dialīzes seansa laikā.

Ja esat saņēmis Rienso vairāk nekā noteikts

Pārdozēšana var izraisīt dzelzs akumulāciju Jūsu organismā. Jūsu ārsts kontrolēs dzelzs līmeni, lai izvairītos no pārmērīgas dzelzs uzkrāšanās.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas blakusparādības:

Nekavējoties izstāstiet ārstam vai medmāsai, ja ārstēšanas laikā vai īsi pēc ārstēšanas novērojat zemāk minētās pazīmes un simptomus, kas liecina **par smagām blakusparādībām**:
izsitumi, nieze, (pēkšņs) reibonis, viegls reibonis, (progresējoša) tūska, elpošanas grūtības, sēkšana vai jebkādas citas problēmas, kuras novērojat.

Dažiem pacientiem zāļu lietošana var izraisīt alerģiskas reakcijas (pazīstamas arī kā anafilaktiskas reakcijas), kas var būt smagas vai dzīvību apdraudošas. Šīs reakcijas var veicināt sirds un asinsvadu sistēmas komplikācijas, samaņas zudumu un izraisīt nāvi. Ja esat vecāks par 65 gadiem vai Jums ir blakusslimība, piemēram, aknu vai sirds slimība, Jūsu risks pēc smagas alerģiskas reakcijas gūt nopietnas sekas, kas var izraisīt nāvi, var būt paaugstināts.

Ārsti pārziina iespējamās blakusparādības un novēros Jūs infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc infūzijas, turklāt nepieciešamības gadījumā ir pieejami neatliekamās palīdzības pasākumi.

Citas blakusparādības, par kurām jāizstāsta ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja tās izpaužas smagi:

Biežas blakusparādības (novērotas mazāk nekā 1 pacientam no 10):

- asiņošana, pietūkums, zilumi, sāpes, izsitumi, kairinājums vai siltums infūzijas/injekcijas vietā

Retas blakusparādības (novērotas mazāk nekā 1 pacientam no 100):

- reibonis
- pazemināts asinsspiediens
- nespēka vai noguruma sajūta
- miegainības sajūta
- piesarkums, karstuma viļņi
- karstuma sajūta, drudzis
- svīšana (ieskaitot svīšanu naktī)
- drebuļi
- augsts asinsspiediens (pēkšņa asinsspiediena paaugstināšanās)
- ādas izsitumi, nieze, hiperpigmentācija, zilumu veidošanās, nātrene
- dedzinoša sajūta ādā
- elpas trūkums
- caureja
- aizcietējums
- sāpes/diskomforta sajūta kuņģī
- vēdera uzpūšanās vai gāzu uzkrāšanās
- slikta dūša, vemšana
- fēču krāsas izmaiņas
- garšas izmaiņas
- pastiprināta vai pavājināta ēstgriba
- muskuļu/locītavu sāpes, vājums vai stīvums, muskuļu spazmas
- galvassāpes
- sāpes/diskomforta sajūta krūtīs

- sāpes mugurā
- izmaiņas asins analīžu rezultātos (piem., dzelzs rādītāji)
- alerģiskas reakcijas, ieskaitot smagas alerģiskas reakcijas (skatīt apakšpunktu "nopietnas blakusparādības")

Retas blakusparādības (novērotas mazāk nekā 1 pacientam no 1000):

- dedzināšana, durstīšana, tirpšana vai durstīšanas sajūta ādā
- dehidratācija
- kuņģa darbības traucējumi/gremošanas traucējumi
- asiņošana no deguna
- sausa mute
- dedzinoša vai tirpšanas sajūta uz mēles/mutē
- pastiprināta asarošana
- neskaidra redze
- podagra
- izmaiņas asins analīžu rezultātos (pazemināts glikozes līmenis, paaugstināts kālija līmenis, aknu funkciju traucējumi, paaugstināts noteiktu balto asins šūnu līmenis, t.i. eozinofīlija)

Blakusparādības kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Ziņots par šādām smagām blakusparādībām drīz pēc Rienso saņemšanas:

- dzīvībai bīstamas un letālas alerģiskas reakcijas (anafilaktiska/anafilaksei līdzīga paaugstināta jutība)
- sirds un asinsvadu sistēmas komplikācijas (ietekmē sirdi un asinsvadus), ieskaitot sirdslēkmi, sastrēguma sirds mazspēju, sirdsklauves, asinsvadu paplašināšanos, pulsa biežuma pārmaiņas, ieskaitot vāju/nesajūtamu pulsu, sirdsdarbības apstāšanos, sirdsdarbības un elpošanas apstāšanos, ādas un/vai gļotādu iekrāsošanos zilā krāsā, pazeminoties skābekļa līmenim asinīs (cianoze)
- ģībonis/samaņas zudums/nereaģēšana
- pēkšņs ādas un gļotādu pietūkums (angioedēma), ādas izsitumi
- sēkšana (bronhu spazmas), klepus, augšējo elpceļu tūska, elpošanas grūtības (elpošanas ātruma izmaiņas), nespēja elpot
- rīkles kairinājums, rīkles tūska, lūpu pietūkums, mēles pietūkums
- ādas krāsas pārmaiņas injekcijas vietā, nieze un krāsas pārmaiņas injekcijas vietā

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rienso

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „Derīgs līdz”/„Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt.

Pirms ievadīšanas flakoni tiks pārbaudīti, lai konstatētu, vai nav bojājuma pazīmes vai daļiņu piejaukuma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rienso satur

- Aktīvā viela ir 30 mg/ml dzelzs, ferumoksitola veidā.
- 1 ml šķīduma infūzijām satur 30 mg dzelzs, ferumoksitola veidā.
- 17 ml šķīduma infūzijām satur 510 mg dzelzs, ferumoksitola veidā.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, poliglikozes-sorbīta karboksimetilēteris (PSK), nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai), sālsskābe (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Rienso ārējais izskats un iepakojums

Rienso ir melns vai sarkanīgi brūns šķīdums infūzijām.
Rienso pieejams stikla flakonos pa 17 ml.
Rienso pieejams iepakojumos pa 1, 2, 6 vai 10 flakoniem.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

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

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem (skatīt 3. sadaļu):

Rienso ievadīšana

Rienso drīkst ievadīt tikai tad, kad ir nekavējoties pieejams personāls, kas ir apmācīts izvērtēt un novērst anafilaktiskas reakcijas. Rienso jāievada intravenozas infūzijas veidā jaunā vai iepriekš izveidotā venozās pieejas vietā.

Zāļu ievadīšana jāveic šādi:

Hemodialīzes pacientiem:

Zāļu ievadīšana jāuzsāk pēc asinsspiediena stabilizēšanas un pēc vismaz vienas hemodialīzes seansa stundas.

Visiem pacientiem:

- ievadīt Rienso infūzijas veidā šādi:
 - o 510 mg (viens flakons), kas atšķaidīts ar sterilu 50-250 ml 0,9% nātrija hlorīda vai sterilu 5% glikozes šķīdumu, ievadot vismaz 15 minūtes (koncentrācijā 2-8 mg dzelzs/mililitrā).
- pacienti katras Rienso infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc katras infūzijas ir rūpīgi jānovēro, vai tiem nerodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomi, tostarp jāizmēra asinsspiediens un pulss. Turklāt pacienti infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc tam ir jānovieto guļus vai daļēji guļus stāvoklī.
- ievadīt viena flakona devu infūzijas veidā. Otra zāļu flakona deva jāievada infūzijas veidā saskaņā ar ZA, ja norādīts.
- neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nesaderība

- Rienso nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot ar infūzijas šķīdumiem, kas minēti tālāk.
- Rienso drīkst sajaukt (lietot maisījumā) tikai ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai sterilu 5% glikozes šķīdumu, ar galīgo koncentrāciju 2-8 mg dzelzs/mililitrā.
- Nekādus citus intravenozos atšķaidīšanas šķīdumus vai terapeitiskos līdzekļus izmantot nedrīkst.

Pārdozēšana

- Nepieciešamības gadījumā pārdozēšana jāārstē ar dzelzi helatējošu līdzekli. Skatīt 4.9 apakšpunktu zāļu aprakstā, lai iegūtu papildus informāciju.

Stabilitāte un uzglabāšana

- Uzglabāšanas laiks: 48 mēneši
- Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas un pēc atšķaidīšanas infūzijām:
- Ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte konstatēta 96 stundas 25°C temperatūrā.
- No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizmanto nekavējoties pēc pirmās atvēršanas vai nekavējoties pēc atšķaidīšanas. Ja tās nav izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs un uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 4 stundas 25°C temperatūrā.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Nesasaldēt.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN IETEIKTO REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par Rienso PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Paaugstinātas jutības reakcijas

Klīnisko pētījumu laikā kopumā ziņots par 21 paaugstinātas jutības gadījumu (8 būtiski 13 mazāk būtiski). Kopumā, kopš reģistrācijas atļaujas piešķiršanas līdz datu slēgšanas brīdim (*data lock-point - DLP*) pašreizējam PADZ, ziņots par 527 pēcreģistrācijas paaugstinātas jutības reakciju gadījumiem, no kuriem vairāk nekā 50% bija nopietni, ieskaitot dzīvību apdraudošas alerģiskas reakcijas (264 būtiski, 263 mazāk būtiski). Kopumā ziņots par 42 nāves gadījumiem. 29 no tiem bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Ņemot vērā pēcreģistrācijas ziņošanai raksturīgos ierobežojumus, ziņošanas koeficients aprēķināms šādi: 2014. gada 30. jūnijā kopējais paaugstinātu jutības reakciju pēcreģistrācijas ziņošanas koeficients, pamatojoties uz 2 g uz vienu cilvēku gadā, bija: $527/266\,914 \times 100 = 0,20\%$. Pašreizējā PADZ periodā ziņots par 45 jauniem paaugstinātas jutības reakciju gadījumiem: 24 būtiskiem, ieskaitot vienu letālu gadījumu, par kuru iepriekšējā PADZ ietvaros ziņots kā par jaunu informāciju pēc datu slēgšanas brīža un 21 mazāk būtisku gadījumu bez nopietnām sekām.

Pēc pašreizējā PADZ DLP ziņots par vēl 6 letāliem gadījumiem, kas bija radušies ferumoksitola lietotājiem ar paaugstinātas jutības reakcijām. Divus no šiem ziņojumiem RAĪ iekļāva PADZ vēlinās informācijas paziņojumā. Pēc minētā PADZ vērtēšanai tika iesniegta informācija par vēl četriem gadījumiem. Par visiem sešiem letāla iznākuma paaugstinātas jutības reakciju gadījumiem ziņots ASV un tie attiecās uz gados vecākiem pacientiem (>65 gadus veciem) ar blakusslimībām. Vienam pacientam anamnēzē bija alerģija pret zālēm. 5 no šiem 6 gadījumiem ferumoksitolu ievadīja i.v. injekcijas veidā (ātras vai lēnas bolus i.v. ievades veidā); sestajam gadījumam ievadīšanas veids nav zināms.

Jāatzīmē, ka 28 no 35 letāliem paaugstinātas jutības reakciju gadījumiem novēroja gados vecākiem pacientiem (>65 gadus veciem). Nav pierādījumu, ka paaugstinātas jutības reakciju risks ir augstāks gados vecākiem pacientiem, tomēr šiem pacientiem pastāv paaugstināts komplikāciju risks.

Izskatot kopējo ziņojumu skaitu par paaugstinātas jutības reakcijām (būtiskas, mazāk būtiskas) ieskaitot 35 letālus gadījumus, *PRAC* izvērtēja jaunus/papildu riska mazināšanas pasākumus, papildus tiem, kas jau īstenoti iepriekšējā PADZ ietvaros, un ieteica pievienot brīdinājumu par paaugstinātas jutības reakciju nopietnību zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem un pacientiem ar blakusslimībām.

Ietekme uz magnētiskās rezonanses (MR) attēlveidošanu

Līdz šim nav saņemti spontāni pēcreģistrācijas ziņojumi par ietekmi uz MR attēlveidošanu. Šajā PADZ RAĪ sniedzis sīkāku literatūras pārskatu, norādot 9 būtiskas publikācijas, kurās apskatīti ferumoksitola un MR attēlveidošanas jautājumi. Publicēti ziņojumi par četriem gadījumiem, kurā aprakstīta ferumoksitola supraparamagnētiskā ietekme uz MR attēlveidošanu un uzsvērts, cik svarīgi rentģenologam uzzināt, vai pacients nesen saņēmis ferumoksitolu. Pamatojoties uz ierobežotu ziņojumu par gadījumiem skaitu, ferumoksitola ietekme uz MR attēlveidošanas interpretāciju zāļu unikālās kristāliskās struktūras dēļ, šķiet, galvenokārt norādīta pirmajās nedēļās pēc ievadīšanas un, pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem, izzūd 3 mēnešu laikā. RAĪ uzskata, ka pašreizējais zāļu apraksts Eiropas Savienībā precīzi atspoguļo šodienas literatūrā apskatīto un nodrošina piemērotas vadlīnijas praktizējošiem ārstiem Eiropas Savienībā. Tomēr RAĪ atzīst, ka Rostokers un Koenš iesaka vismaz 6 mēnešu starplaiku pēc ferumoksitola ievadīšanas, pamatojoties uz pētījumu ar 6 veselīgiem brīvprātīgajiem, kuru publicēja Storey u.c. Tāpēc šī PADZ ietvaros RAĪ, ar *PRAC* piekrišanu, ierosināja grozīt pašreizējo brīdinājumu zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā, lai atspoguļotu traucējumus MR attēlveidošanā, kas varētu rasties līdz pat 6 mēnešus pēc ferumoksitola ievadīšanas.

Ņemot vērā pieejamos datus par paaugstinātas jutības reakcijām un traucējumiem magnētiskās rezonanses (MR) attēlveidošanā, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas zāļu aprakstā ir pamatotas.

CHMP piekrīt PRAC izdarītajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par Rienso, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu ferumoksitolu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

Zāles vairs nav reģistrētas