

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rienso 30 mg/ml oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml oplossing bevat 30 mg ijzer in de vorm van ferumoxytol.  
Elke injectieflacon met 17 ml oplossing bevat 510 mg ijzer in de vorm van ferumoxytol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor infusie.  
Zwarte tot roodbruine oplossing  
Osmolaliteit: 270-330 mosm/kg  
pH: 6,5 tot 8,0

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Rienso is geïndiceerd voor de intraveneuze behandeling van anemie door ijzerdeficiëntie bij volwassenen met chronische nieraandoeningen (CNA).

De diagnose ijzerdeficiëntie moet gebaseerd zijn op hiervoor geschikte laboratoriumonderzoeken (zie rubriek 4.2).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Rienso mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn.

Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties, waaronder het controleren van de bloeddruk en de hartslagfrequentie tijdens en gedurende minimaal 30 minuten na elke infusie met Rienso. Bovendien moeten patiënten tijdens en gedurende minimaal 30 minuten na de infusie in een liggende of halfzittende houding worden geplaatst (zie rubriek 4.4).

### Dosering

#### *Behandelingskuur*

De aanbevolen kuur Rienso is gebaseerd op de hemoglobinewaarde en het lichaamsgewicht van de patiënt voorafgaand aan de behandeling, zoals in Tabel 1 wordt weergegeven.

Elke dosis van 510 mg wordt gedurende minimaal 15 minuten toegediend via een intraveneuze infusie. Bij patiënten die twee doses ontvangen, moet de tweede infusie van 510 mg 2 tot 8 dagen later worden toegediend, volgens Tabel 1.

**Tabel 1: Aanbevolen doseringstabel voor toediening van Rienso**

Hemoglobine	Totale hoeveelheid toe te dienen Rienso mg ijzer (aantal injectieflacons)	
	≤ 50 kg lichaamsgewicht	> 50 kg lichaamsgewicht
> 10-12 g/dl	510 mg ijzer (1 injectieflacon)	2 × 510 mg ijzer (2 injectieflacons)
≤ 10 g/dl	2 × 510 mg ijzer (2 injectieflacons)	2 × 510 mg ijzer (2 injectieflacons)

De maximale dosis is 1020 mg (2 injectieflacons) en de twee doses Rienso mogen niet tegelijkertijd worden toegediend.

Rienso mag niet worden toegediend aan patiënten met een hemoglobine waarde boven 12 g/dl, met een transferrinesaturatie in serum (TSAT) hoger dan 50%, of met een ferritine waarde hoger dan 800 ng/ml (zie rubriek 4.4).

Patiënten dienen ten minste één maand na het voltooien van een behandelingskuur met Rienso geherevalueerd te worden en hierbij dienen laboratoriumtesten van de hematologische en bloed-ijzerparameters te worden uitgevoerd.

#### *Herbehandeling*

Om de gewenste hemoglobine waarde te behouden, mag een herbehandeling met Rienso gegeven worden nadat de patiënt opnieuw is beoordeeld en er bevestigd werd dat deze ijzer-deficiënt is. Voor onderhoudstherapie en het opvolgen van de patiënt dienen de aanbevelingen in de huidige richtlijnen gevolgd te worden (bv. *Revised European Best Practice Guidelines*).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Rienso bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom dient Rienso niet toegediend te worden aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 5.1).

#### *Speciale populatie – patiënten die hemodialyse ondergaan*

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan mag Rienso pas worden toegediend wanneer de bloeddruk stabiel is en de patiënt minimaal een uur hemodialyse heeft ondergaan.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er werd geen specifiek onderzoek verricht met Rienso bij patiënten met een leverfunctiestoornis; de klinische ervaring beperkt zich tot 8 patiënten. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis mag parenterale toediening van ijzer uitsluitend plaatsvinden na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's. Er wordt geen wijziging van de in Tabel 1 vermelde dosering aanbevolen.

#### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik via infusie.

Rienso moet gedurende minimaal 15 minuten als infusie toegediend worden, verdund in 50-250 ml steriele 0,9% natriumchloride-oplossing of in steriele 5% glucose-oplossing (zie rubrieken 6.3 en 6.6).

### 4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van Rienso is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen), voor Rienso of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Patiënten van wie bekend is dat ze eerder een geneesmiddelallergie hebben doorgemaakt, waaronder overgevoeligheid voor andere parenteraal toegediende ijzerproducten
- Aanwijzingen voor ijzerstapeling
- Anemie die niet door ijzerdeficiëntie wordt veroorzaakt.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Overgevoeligheidsreacties

Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Overgevoeligheidsreacties zijn eveneens gemeld na eerdere toedieningen van parenterale ijzercomplexen waarbij toen geen bijwerkingen optraden.

Het risico is hoger voor patiënten met bekende allergieën, met inbegrip van geneesmiddelallergieën, alsmede voor patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige astma, eczeem of een andere atopische allergie (zie rubriek 4.3).

Er bestaat eveneens een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties op parenterale ijzercomplexen bij patiënten met immuun- of inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

Rienso mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties, waaronder het controleren van de bloeddruk en de hartslagfrequentie tijdens en gedurende minimaal 30 minuten na elke infusie met Rienso. Bovendien moeten patiënten tijdens en gedurende minimaal 30 minuten na de infusie in een liggende of halfzittende houding worden geplaatst.

Wanneer overgevoeligheidsreacties of intolerantieverschijnselen optreden tijdens het toedienen, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Cardiorespiratoire reanimatiefaciliteiten en apparatuur voor het behandelen van acute anafylactische/anafylactoïde reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1000 adrenalineoplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden moet indien nodig worden gegeven.

Postmarketing zijn bij gebruik van Rienso fatale en levensbedreigende overgevoeligheidsreacties waargenomen. De klinische presentatie bevatte onder meer bijwerkingen van het anafylactische type, die zich uitten als hartstilstand/hart- en ademhalingsstilstand, klinisch significante hypotensie, syncope en niet reageren (zie rubriek 4.8).

Bij oudere patiënten (> 65 jaar oud) of patiënten met meerdere comorbiditeiten die een ernstige overgevoeligheidsreactie hebben, kan de afloop ernstiger zijn.

#### Hypotensie

Er zijn ernstige bijwerkingen met klinisch significante hypotensie gemeld. Hypotensie kan volgen op de toediening van Rienso, met of zonder gelijktijdige symptomen van overgevoeligheid (zie rubriek 4.8).

Na elke toediening van Rienso moeten patiënten worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van hypotensie.

### Ijzerstapeling

Rienso mag niet worden toegediend aan patiënten met ijzerstapeling. Rienso mag niet worden toegediend aan patiënten met een hemoglobinewaarde hoger dan 12 g/dl, een transferrinesaturatie in serum (TSAT) hoger dan 50%, of een ferritinewaarde hoger dan 800 ng/ml (zie rubriek 4.2).

### Immunologische ziekte of infectie

Bij parenterale toediening van ijzer moet de benodigde voorzichtigheid worden betracht in geval van een immunologische ziekte of acute of chronische infectie. Het wordt niet aanbevolen om Rienso toe te dienen aan patiënten met aanhoudende bacteriëmie.

### Herbehandeling/ Langetermijngebruik

Er zijn beperkte klinische studiegegevens beschikbaar over de herbehandeling met Rienso en er zijn geen klinische studiegegevens beschikbaar over herhaald gebruik op lange termijn. Voor informatie over postmarketingervaring, zie rubriek 5.1.

### Ethanol- en natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per injectieflacon van 17 ml.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per injectieflacon van 17 ml en is dus in wezen 'natriumvrij'.

### MRI (magnetic resonance imaging)

Toediening van Rienso kan het diagnostisch vermogen van MR-beeldvorming tijdelijk beïnvloeden. Gepland MR-beeldvormingsonderzoek moet voorafgaand aan toediening van Rienso worden verricht. Het effect op vasculaire MR-beeldvorming houdt ongeveer 1-2 dagen aan, terwijl diagnostische beeldvorming van weefsel tot maximaal 6 maanden kan worden beïnvloed.

MR-beelden zijn sneller interpreteerbaar door beoordelaars die op de hoogte zijn van de recente toediening van Rienso of door het gebruik van T1- of protondichtheid-gewogen MR-pulssequenties. Rienso interfereert niet met röntgenfoto's, CT-scans (computertomografie), PET-scans (positronemissietomografie), SPECT (*single photon emission computed tomography*), echografie of beeldvorming in de nucleaire geneeskunde.

### Interferentie met serologisch onderzoek

In de 24 uur die volgen op toediening van Rienso kan bij laboratoriumonderzoek de ijzerwaarde en het aan transferrine gebonden ijzer in serum worden overschat omdat ook het ijzer in het Rienso-complex wordt bepaald.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Net als bij alle andere parenterale ijzerpreparaten neemt bij gelijktijdige toediening de absorptie van oraal toegediend ijzer af.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden en zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met Rienso uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Een zorgvuldige risico/batenevaluatie is daarom vereist vóór gebruik tijdens de zwangerschap en Rienso mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Een ijzerdeficiëntieanemie die zich in het eerste trimester van de zwangerschap voordoet, kan in veel gevallen worden behandeld met orale ijzersupplementen. Behandeling met Rienso

moet worden beperkt tot het tweede en derde trimester als het voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor zowel moeder als foetus.

Rienso wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of Rienso in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit de beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat Rienso in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Rienso moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Rienso voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Bij volwassen ratten werden geen ongewenste effecten op de fertiliteit of de voortplanting gezien (zie rubriek 5.3). In een prenataal en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij ratten werden in de F1-generatie ongewenste effecten op de geslachtsrijping en op het vermogen om jongen te produceren waargenomen (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Rienso kan een kleine invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als zich echter na toediening van Rienso symptomen voordoen als duizeligheid, verwarring of een licht gevoel in het hoofd, dan mogen patiënten geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat de symptomen weer zijn verdwenen.

Er zijn geen studies gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek met 1562 proefpersonen met CNA werden bij 7,9% van de patiënten die Rienso kregen bijwerkingen waargenomen, waarvan 0,2% als ernstig werd beschouwd.

De meest gerapporteerde bijwerkingen waren maagdarmsymptomen (diarree, obstipatie, misselijkheid en braken), hoofdpijn, duizeligheid en hypotensie, wat in alle gevallen bij minder dan 2,5% van de patiënten optrad. Ernstige overgevoeligheid of hypotensieve reacties komen soms voor (minder dan 1 geval per 100 patiënten) en werden gemeld bij 0,2% (3/1562) van de proefpersonen met CNA die tijdens de klinische onderzoeken Rienso ontvingen. Een van deze drie gevallen werd ook gekenmerkt als een anafylactoïde reactie.

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 2 worden alle bijwerkingen weergegeven die werden waargenomen tijdens de klinische onderzoeken, waarbij 1562 proefpersonen met CNA twee injecties met 510 mg Rienso ontvingen, met een interval van 2 tot 8 dagen en postmarketingervaring.

**Tabel 2: Bijwerkingen die in klinisch onderzoek en tijdens postmarketingervaringen werden waargenomen**

<b>SYSTEEM/OR GAANKLASSE</b>	<b>VAAK (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>SOMS (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>ZELDEN (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>FREQUENTIE NIET BEKEND (KAN MET DE BESCHIKBARE GEGEVENS NIET WORDEN BEPAALD)</b>
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Eosinofilie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheidsreactie, inclusief anafylaxie*		Levensbedreigende Anafylactische/Anafylactische reacties*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Minder eetlust Meer eetlust	Uitdroging Jicht Hyperkaliëmie	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid Dysgeusie Hoofdpijn Slaperigheid Brandend gevoel	Paresthesie	Syncope Niet reageren Bewustzijnsverlies
Oogaandoeningen			Verhoogde tranenproductie Wazig zien	
Hartaandoeningen				Tachycardie/Aritmie, Hartstilstand Cardiorespiratoire stilstand Myocardinfarct Cyanose Congestief hartfalen
Bloedvat-aandoeningen		Hypotensie (hypotensie, verlaagde bloeddruk) Roodheid in het gezicht (roodheid in het gezicht, opvliegers) Hypertensie (hypertensie, versnelde hypertensie)		Vasodilatatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Epistaxis	Bronchospasme Hoesten Hyperventilatie Hypoxie Laryngeaal oedeem Faryngeaal oedeem Ademhalingsstilstand Respiratoire insufficiëntie Keelirritatie Dichtgesnoerde keel Piepende ademhaling

<b>SYSTEEM/OR GAANKLASSE</b>	<b>VAAK (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>SOMS (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>ZELDEN (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>FREQUENTIE NIET BEKEND (KAN MET DE BESCHIKBARE GEGEVENS NIET WORDEN BEPAALD)</b>
Maagdarmsstelselaandoeningen		Diarree Obstipatie Misselijkheid Buikpijn (Opgezette buik, pijn in de bovenbuik, abdominaal ongemak) Braken Verkleurde feces	Droge mond Dyspepsie Glossodynie	Gezwellen lip Gezwellen tong
Lever- en galaandoeningen			Abnormale leverfunctie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag (huiduitslag, veralgemeende huiduitslag, pruritische huiduitslag, urticaria) Pruritus (veralgemeende pruritus) Ecchymosis Zweten (hyperhidrose, nachtelijk zweten) Hyperpigmentatie van de huid Huidreactie		Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spier/gewrichtspijn of stijfheid (artralgie, myalgie, spierzwakte, stijfheid van de skeletspieren) Rugpijn Spierspasmen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats (blauwe plekken op de infusie-/injectieplaats, pijn, reactie, zwelling, warmte, bloeding, irritatie, uitslag)	Vermoeidheid (asthenie, vermoeidheid) Pijn op de borst (borstklachten, pijn op de borst) Rillingen Koorts (het heet hebben, koorts)		Verkleuring op de injectieplaats Pruritus op de injectieplaats
Onderzoeken		Hogere ferritine waarde in serum	Verminderde bloedglucosewaarde	Hartslag afwezig Lagere zuurstofsaturatie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Contusie		



## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In klinisch onderzoek behoorden tot de bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling en die optraden bij  $\geq 2$  met Rienso behandelde patiënten onder meer: hypotensie, zwelling op de infusieplaats, verhoogde ferritinewaarden in serum, pijn op de borst, diarree, duizeligheid, ecchymosis, pruritus, chronisch nierfalen en urticaria.

\*Postmarketing zijn bij gebruik van Rienso fatale en levensbedreigende overgevoelighedsreacties waargenomen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn uit klinisch onderzoek geen gegevens beschikbaar met betrekking tot een overdosis Rienso bij mensen. Tijdens de postmarketingfase ontvingen verscheidene patiënten een overdosis Rienso, variërend van 1 g in één dag tot 2,5 g gedurende 21 dagen. Er werd slechts één geval met een lichte huiduitslag waargenomen. Excessieve toediening van Rienso kan leiden tot ijzerstapeling op opslagplaatsen, wat mogelijk kan leiden tot hemosiderose.

Door het periodiek controleren van de laboratoriumparameters van ijzeropslag, zoals serumferritine en transferrinesaturatie, is het mogelijk om ijzerstapeling te herkennen. Bij het interpreteren van de ijzerwaarden in serum in de 24 uur die volgen op toediening van Rienso moet echter de benodigde voorzichtigheid worden betracht, omdat laboratoriumonderzoek de ijzerwaarde en het aan transferrine gebonden ijzer kan overschatten omdat ook het ijzer in Rienso wordt gemeten. Zie ook de informatie over ijzerstapeling in rubriek 4.4 en de doseringsrichtlijnen in rubriek 4.2.

Een overdosis moet, indien nodig, worden behandeld met een ijzerchelaatvormer.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Nog niet toegekend, ATC-code: Nog niet toegekend

#### Werkingsmechanisme

Rienso is een colloïdaal ijzer-koolhydraatcomplex. Het bevat ijzeroxidepartikels met een ijzeroxidekern omgeven door een omhulsel van polyglucose sorbitol carboxymethylether. Het omhulsel isoleert het biologisch actieve ijzer van de plasmacomponenten totdat het ijzer-koolhydraatcomplex de macrofagen van het reticulo-endotheliaal systeem van de lever, milt en beenmerg binnengaat. Het ijzer komt dan intracellulair vrij uit het ijzer-koolhydraatcomplex in de vesiculae in de macrofagen. Het ijzer komt dan of in de intracellulaire ijzeropslag (bv. ferritine) terecht of wordt overgebracht naar transferrine in het plasma voor het transport naar erythroïde precursorcellen voor incorporatie in hemoglobine.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Rienso (cumulatieve dosis van 1,02 gram) voor de behandeling van ijzerdeficiëntie bij patiënten met chronische nieraandoeningen met anemie door ijzerdeficiëntie werden in drie gerandomiseerde, open-label, gecontroleerde klinisch onderzoeken beoordeeld

(onderzoeken 1, 2 en 3). De belangrijkste resultaten voor de werkzaamheid op dag 35 van de gecontroleerde fase van elk van de onderzoeken worden in Tabel 3 getoond. Hieronder vallen ook voor elk van de behandelingsgroepen van onderzoeken 1, 2 en 3 de verandering vanaf de uitgangssituatie en de gemiddelde verandering tot aan dag 35 in hemoglobine waarde (Hgb, g/dl), transferrinesaturatie (TSAT, %) en ferritine waarde (ng/ml) en het percentage proefpersonen dat op dag 35 Hgb-responders was (gedefinieerd als percentage proefpersonen met een stijging in Hgb van minimaal 1,0 g/dl).

**Tabel 3: Samenvatting van de eindpunten voor de werkzaamheid op dag 35 (intent-to-treat-populatie)**

Eindpunt	Onderzoek 1 CNA zonder dialyse		Onderzoek 2 CNA zonder dialyse		Onderzoek 3 CNA met hemodialyse	
	Rienso n = 226	Oraal ijzer n = 77	Rienso n = 228	Oraal ijzer n = 76	Rienso n = 114	Oraal ijzer n = 116
Hgb-waarde bij uitgangssituatie (gemiddelde ± SD, g/dl)	<b>9,9</b> ± 0,8	<b>9,9</b> ± 0,7	<b>10,0</b> ± 0,7	<b>10,0</b> ± 0,8	<b>10,6</b> ± 0,7	<b>10,7</b> ± 0,6
Verandering vanaf de uitgangssituatie in Hgb op dag 35 (gemiddelde ± SD, g/dl)	<b>1,2*</b> ± 1,3	<b>0,5</b> ± 1,0	<b>0,8*</b> ± 1,2	<b>0,2</b> ± 1,0	<b>1,0*</b> ± 1,1	<b>0,5</b> ± 1,1
Percentage Hgb-responders (%)	<b>51,8</b>	<b>19,5</b>	<b>39,0</b>	<b>18,4</b>	<b>49,1</b>	<b>25,0</b>
TSAT bij uitgangssituatie (gemiddelde ± SD, %)	<b>9,8</b> ± 5,4	<b>10,4</b> ± 5,2	<b>11,3</b> ± 6,1	<b>10,1</b> ± 5,5	<b>15,7</b> ± 7,2	<b>15,9</b> ± 6,3
Verandering vanaf de uitgangssituatie in TSAT op dag 35 (gemiddelde ± SD, %)	<b>9,2</b> ± 9,4	<b>0,3</b> ± 4,7	<b>9,8</b> ± 9,2	<b>1,3</b> ± 6,4	<b>6,4</b> ± 12,6	<b>0,6</b> ± 8,3
Ferritine bij uitgangssituatie (gemiddelde ± SD, ng/ml)	<b>123,7</b> ± 125,4	<b>146,2</b> ± 136,3	<b>146,1</b> ± 173,6	<b>143,5</b> ± 144,9	<b>340,5</b> ± 159,1	<b>357,6</b> ± 171,7
Verandering vanaf de uitgangssituatie in ferritine op dag 35 (gemiddelde ± SD, ng/ml)	<b>300,7</b> ± 214,9	<b>0,3</b> ± 82,0	<b>381,7</b> ± 278,6	<b>6,9</b> ± 60,1	<b>233,9</b> ± 207,0	<b>-59,2</b> ± 106,2

\* p<0,001 voor het hoofdeindpunt voor werkzaamheid

Hgb = hemoglobine; TSAT = transferrinesaturatie; SD = standaarddeviatie

In alle drie de onderzoeken werden patiënten met CNA en anemie door ijzerdeficiëntie gerandomiseerd voor behandeling met Rienso of oraal ijzer. Rienso werd toegediend via twee intraveneuze injecties van 510 mg (met een interval van 2 tot 8 dagen) en gedurende 21 dagen werd oraal ijzer (ferrofumaraat) toegediend met een totale dagelijkse dosis van 200 mg elementair ijzer. De belangrijkste uitkomsten van het onderzoek bepaalden de verandering in hemoglobine vanaf de uitgangssituatie tot aan dag 35. Bij onderzoek 1 en 2 werden patiënten geïncludeerd met niet van dialyse afhankelijke CNA en bij onderzoek 3 werden patiënten geïncludeerd die hemodialyse ondergingen.

In onderzoek 1 was de gemiddelde leeftijd van patiënten 66 jaar (bereik: 23 tot 95); 60% was vrouw; 65% was blank, 32% was zwart en 2% had een ander ras. In de groepen met Rienso en oraal ijzer ontving respectievelijk 42% en 44% van de patiënten bij de uitgangssituatie erythropoësestimulerende middelen (ESA's).

In onderzoek 2 was de gemiddelde leeftijd van patiënten 65 jaar (bereik: 31 tot 96); 61% was vrouw; 58% was blank, 35% was zwart en 7% had een ander ras. In de groepen met Rienso en oraal ijzer ontving respectievelijk 36% en 43% van de patiënten bij de uitgangssituatie ESA's.

In onderzoek 3 was de gemiddelde leeftijd van patiënten 60 jaar (bereik: 24 tot 87); 43% was vrouw; 34% was blank, 59% was zwart, en 7% had een ander ras. Alle patiënten ontvingen bij de uitgangssituatie ESA's.

Na afronding van de gecontroleerde fase van elk van de fase 3-onderzoeken konden patiënten met ijzerdeficiëntie en anemie optioneel opnieuw worden behandeld, waarbij ze twee extra intraveneuze injecties met 510 mg Rienso ontvingen voor een totale cumulatieve dosis van 2,04 g. In totaal ontvingen 69 patiënten een totale cumulatieve dosis van 2,04 g. De bijwerkingen die na deze herhaalde dosering Rienso optraden, waren qua aard en frequentie gelijk aan de bijwerkingen die na de eerste twee intraveneuze injecties werden waargenomen.

In een placebogecontroleerd, cross-overonderzoek kregen 713 patiënten met CNA een enkele dosis Rienso van 510 mg en placebo. De bijwerkingen die door deze patiënten werden gemeld, waren qua aard en frequentie gelijk aan de bijwerkingen die werden waargenomen in andere klinische onderzoeken.

#### Postmarketinggegevens van dialyseklinieken in de Verenigde Staten

Retrospectieve observatiegegevens van drie grote hemodialyseklinieken in de VS over de periode van 1 jaar omvatten de behandeling van meer dan 8600 patiënten met meer dan 33.300 toegediende doses Rienso; bijna 50% van de patiënten kreeg een herhaalde dosering met 4 of meer doses. De gemiddelde hemoglobinewaarde steeg (0,5-0,9 g/dl) na de behandeling en stabiliseerde in het bereik van 11-11,7 g/dl gedurende de 10 maanden na de periode van dosering; bij herhaalde dosering werden geen nieuwe signalen voor de veiligheid geïdentificeerd.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rienso in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met anemie door ijzerdeficiëntie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Het farmacokinetisch gedrag van Rienso is onderzocht bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met CNA stadium 5D die hemodialyse ondergingen. Rienso gaf bij mensen blijk van een dosisafhankelijke eliminatie uit plasma met beperkte capaciteit met een halfwaardetijd van ongeveer 16 uur. De klaring nam af naarmate de dosis Rienso hoger was. Het verdeelvolumen ( $V_d$ ) was consistent met het plasmavolumen, en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) namen toe met de dosis. De geschatte waarden voor klaring en  $V_d$  na twee intraveneus toegediende doses Rienso van 510 mg binnen 24 uur waren respectievelijk 69,1 ml/uur en 3,3 l. De  $C_{max}$  en de tijd tot maximale concentratie ( $t_{max}$ ) waren respectievelijk 206 mcg/ml en 0,32 uur. De infusiesnelheid had geen invloed op de farmacokinetische parameters van Rienso. Er werden geen sekseverschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters van Rienso. Rienso wordt niet via hemodialyse verwijderd.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, lokale tolerantie en immunotoxiciteit. In een 4 weken durende studie naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten, werden leverafwijkingen gezien bij vrouwelijke dieren (focale of multifocale bloeding, bloedende necrose, chronische inflammatie en/of galweghyperplasie) na een herstelperiode van 26 weken (de cumulatieve humane equivalente dosis (HED) van de dosisgroepen is te vergelijken met een veiligheidsveelvoud van 5,1 en 10,5 van de cumulatieve humane therapeutische dosis (2 x 510 mg Fe) bij een persoon van 60 kg). Zulke effecten werden niet gezien bij mannelijke dieren in die studie of in de 13 weken durende studie naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten (zonder herstelperiode). Uitgaande van de klinische data is er geen bewijs dat deze effecten, gezien bij vrouwelijke ratten, relevant zijn voor de mens.

Er is met Rienso geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

Bij ratten aan wie intraveneus Rienso werd toegediend in doseringen tot maximaal 18 mg Fe/kg/dag (HED van 2,9 mg Fe/kg/dag) werden geen ongewenste effecten op de fertiliteit of de algemene reproductieve prestaties opgemerkt.

Toediening van Rienso tijdens organogenese bij ratten bij maternaal toxische doses van 100 mg Fe/kg/dag veroorzaakte een daling van het foetale gewicht.

Bij konijnen veroorzaakte toediening gedurende 14 dagen van de hoge dosis Rienso van 45,3 mg Fe/kg/dag (HED van 14,6 mg Fe/kg/dag), een dosis die alleen minimale maternale toxiciteit induceerde, tijdens organogenese een lager foetaal gewicht en externe misvormingen en/of misvormingen van de weke delen (verkeerde rotatie of gebogen voorste ledematen en verkeerde rotatie van achterste ledematen, inwendige hydrocefalie, ontbrekende hersenen, gespleten verhemelte en microglossie).

In een prenataal en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd bij mannetjesjongen bij de hoge dosering van 60 mg Fe/kg/dag (HED van 9,7 mg Fe/kg/dag) de geslachtsrijping vertraagd. Bij vrouwtjesjongen in de groepen met een gemiddelde en een hoge dosering van respectievelijk 30 mg Fe/kg/dag en 60 mg Fe/kg/dag (HED van respectievelijk 4,8 mg Fe/kg/dag en 9,7 mg Fe/kg/dag) werd de geslachtsrijping vertraagd en opgemerkt werd dat bij sommige vrouwtjes de vruchtbare periode werd verstoord. Het vermogen om jongen te produceren (reproductieve competentie) werd bij mannetjes met een hoge dosis en bij vrouwtjes met een gemiddelde of hoge dosis gereduceerd, ongeacht of F1-mannetjes met F1-vrouwtjes paarden of dat F1-mannetjes met niet eerder behandelde vrouwtjes paarden en vice versa.

Bij een lactatie-onderzoek bij ratten: nadat lacterende ratten een enkele intraveneuze toediening hadden ontvangen van ongeveer 100 mg Fe/kg (HED van 16,1 mg Fe/kg, ongeveer twee maal de aanbevolen humane dosis van 510 mg op basis van mg/m<sup>2</sup>) werd 10-11 dagen postpartum een minimale excretie van Rienso of van van Rienso afkomstige radioactiviteit van niet-gelabeld <sup>59</sup>Fe of van gelabeld <sup>14</sup>C-product in de melk waargenomen, wat 8 tot 24 uur na toediening een piek bereikte.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Polyglucose sorbitol carboxymethylether (PSC)

Mannitol

Water voor injectie

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

## 6.3 Houdbaarheid

48 maanden.

Houdbaarheid na eerste opening en na verdunning voor infusie:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 96 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen niet langer zijn dan 4 uur bij 25°C.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Rienso mag uitsluitend worden gemengd met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing of steriele 5% glucose-oplossing tot een uiteindelijke concentratie van 2-8 mg ijzer per ml.

Er mogen geen andere intraveneuze verdunningsmiddelen en therapeutica worden gebruikt. Voor instructies voor verdunning, zie rubriek 4.2.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

17 ml oplossing in een injectieflacon (type I glas) met een stop (chlorbutylrubber) en een aluminium krimpverzegeling.

Verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 2, 6 of 10 injectieflacon(s).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

*Toediening van Rienso*

De injectieflacons zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

De injectieflacons moeten vóór de toediening visueel worden gecontroleerd om zeker te zijn dat er zich geen deeltjes in bevinden en dat ze niet beschadigd zijn.

Rienso moet als intraveneuze infusie via een nieuwe of bestaande veneuze toegangsplaats worden toegediend.

De toediening moet als volgt plaatsvinden:

Hemodialysepatiënten:

De dosering mag pas beginnen wanneer de bloeddruk stabiel is en de patiënt minimaal een uur hemodialyse heeft ondergaan.

Voor alle patiënten:

- Dien Rienso als infusie als volgt toe:

- 510 mg (één injectieflacon) verdund in 50-250 ml steriele 0,9% natriumchloride-oplossing of steriele 5% glucose-oplossing, toegediend gedurende minimaal 15 minuten (concentratie van 2-8 mg ijzer per ml).
- Patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties, waaronder het controleren van de bloeddruk en de hartslagfrequentie tijdens en gedurende minimaal 30 minuten na elke infusie met Rienso. Bovendien moeten patiënten tijdens de infusie en gedurende minimaal 30 minuten na de infusie in een liggende of halfzittende houding worden geplaatst.
- Dien één enkele injectieflacon als infusie toe. De tweede injectieflacon van het geneesmiddel moet twee tot acht dagen later als infusie worden toegediend, indien geïndiceerd.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juni 2012

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het gebruik van Rienso in elke lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma, met



inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, overeen te komen met de nationale bevoegde instantie.

Het voorlichtingsprogramma heeft tot doel de risico's en waarschuwingen over overgevoeligheidsreacties alsook de monitoring van patiënten tijdens en na toediening te benadrukken.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Rienso in de handel wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie wordt verwacht dat ze toegang hebben tot Rienso/Rienso gebruiken het volgende voorlichtingspakket krijgen:

- Checklist voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg
- Patiëntenwaarschuwingskaart

De checklist voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bevatten:

- De checklist moet aankruisvakjes bevatten die kunnen worden aangekruist en het volgende documenteren:
  - Bevestigingschikte omgevingen (reanimatieapparatuur beschikbaar voor noodsituaties) voordat ferumoxytol wordt toegediend
  - Geschiktheid van de patiënt
  - Contra-indicaties en waarschuwingen
  - Duur van toediening
  - Half achterover liggende positie tijdens toediening
  - Duur van monitoring van patiënten na toediening

De patiëntenwaarschuwingskaart bevat de volgende belangrijke mededelingen:

- Informatie over het verhoogde risico op ernstige, met inbegrip van fatale, overgevoeligheidsreacties: contra-indicaties, speciale patiëntenpopulaties (bijvoorbeeld zwangere vrouwen, ouderen), waarschuwingen, symptomen van overgevoeligheidsreacties, monitoring door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg gedurende 30 minuten na toediening, waarschuwing over laat optreden van allergische reacties.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Voorwaarde	Datum
De vergunninghouder verricht een postmarketingveiligheidsonderzoek (PASS) voor het verder in kaart brengen van de veiligheidsproblemen met betrekking tot de overgevoeligheidsreacties. Het onderzoek moet ook worden weergegeven in de herziening van het ingediende RMP. Definitief onderzoeksrapport per:	31 juli 2016
De vergunninghouder dient een onderzoek uit te voeren naar het mechanisme van overgevoeligheid die gepaard gaat met blootstelling aan ferumoxytol, in overeenstemming met een protocol dat is overeengekomen met het CHMP. Definitief onderzoeksrapport per:	31 oktober 2016

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

#### **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket doos (verpakking met 1, 2, 6 of 10 injectieflacons)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rienso 30 mg/ml oplossing voor infusie  
Ijzer als ferumoxytol

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

1 ml bevat 30 mg ijzer.  
510 mg ijzer/17 ml

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen:  
Polyglucose sorbitol carboxymethylether (PSC)  
Mannitol  
Water voor injectie  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie  
1 injectieflacon  
2 injectieflacons  
6 injectieflacons  
10 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Denemarken

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

*Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar*

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket op injectieflacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Rienso 30 mg/ml infusie  
Ijzer als ferumoxytol  
Uitsluitend voor intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

510 mg/17 ml

**6. OVERIGE**

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Rienso 30 mg/ml oplossing voor infusie**

Ijzer als ferumoxytol

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Rienso en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Rienso en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Rienso is een ijzerpreparaat dat de werkzame stof ferumoxytol bevat, en het wordt via een infusie in een ader aan u toegediend. Het wordt bij volwassen patiënten met een verminderde nierfunctie gebruikt voor het behandelen van bloedarmoede door ijzertekort wat het gevolg is van een tekort aan opgeslagen ijzer.

Ijzer is een essentieel element dat noodzakelijk is voor het aanmaken van hemoglobine, een molecuul dat in de rode bloedcellen zit en dat zorgt voor het transport van zuurstof in het lichaam. Wanneer er onvoldoende ijzer in het lichaam is, kan geen hemoglobine worden aangemaakt, waardoor bloedarmoede (lage hemoglobinewaarden) ontstaat.

Het doel van behandeling met Rienso is het aanvullen van de ijzervoorraden van het lichaam.

#### **2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Voordat Rienso aan u werd voorgeschreven, heeft uw arts bloedonderzoek gedaan om er zeker van te zijn dat uw bloedarmoede het gevolg is van ijzertekort.

#### **Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend?**

- U bent allergisch (overgevoelig) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een voorgeschiedenis van allergie op geneesmiddelen of u heeft eerder ernstige allergische (overgevoeligheids-)reacties doorgemaakt na gebruik van andere injecteerbare ijzerpreparaten.
- U heeft een ijzerstapeling (te veel ijzer in uw lichaam).
- Uw bloedarmoede wordt niet door een tekort aan ijzer veroorzaakt.



### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat dit middel aan u wordt toegediend:

- als u in het verleden een geneesmiddelallergie heeft gehad
- als u systemische lupus erythematosus heeft
- als u reumatoïde artritis heeft
- als u ernstige astma, eczeem of andere allergieën heeft
- als u leverproblemen heeft
- als u een probleem heeft met uw immuunsysteem
- als u een infectie heeft, inclusief een infectie die zich door uw bloedbaan heeft verspreid
- als u een afspraak heeft staan voor het maken van een MRI-scan, omdat dit geneesmiddel invloed kan hebben op de beoordeling van die scan. Om dezelfde reden dient u het uw arts of radioloog te vertellen als u in de afgelopen 6 maanden Rienso heeft gekregen en er daarna een MRI is afgesproken.

Rienso kan invloed hebben op de interpretatie van de uitslagen van tests voor het bepalen van de hoeveelheid ijzer in uw bloed.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Rienso mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar oud.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Rienso nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Zwangerschap**

Het gebruik van Rienso bij zwangere vrouwen is niet onderzocht. Uit onderzoek bij dieren is voortplantingstoxiciteit gebleken. Als u zwanger bent, dan mag Rienso niet aan u worden toegediend. Het is belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als u zwanger bent, als u vermoedt dat u zwanger zou kunnen zijn of als u van plan bent zwanger te worden.

Als u zwanger zou kunnen worden, dan moet u tijdens de behandeling anticonceptiemiddelen gebruiken.

Als u tijdens de behandeling zwanger wordt, vraag uw arts dan om advies.

Uw arts zal dan besluiten of u dit geneesmiddel wel of niet dient te krijgen.

### **Borstvoeding**

Het is nog niet bekend of de werkzame stof in dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als u borstvoeding geeft, vraag dan aan uw arts om advies voordat Rienso aan u wordt toegediend.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sommige mensen kunnen zich na de behandeling duizelig, verward of licht in het hoofd voelen. Als u een van deze bijwerkingen ervaart, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen gereedschap of machines.

### **Rienso bevat ethanol en natrium**

Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per injectieflacon van 17 ml.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per injectieflacon van 17 ml en is dus in wezen 'natriumvrij'.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Uw arts beslist op basis van uw gewicht en uw bloedsuitslagen hoeveel Rienso aan u wordt toegediend. De behandeling die u ontvangt, kan bestaan uit infusie van 1 of 2 injectieflacons Rienso (elk 510 mg)

en elke dosis wordt via een infuus in een ader ingebracht. Bij patiënten die twee injectieflacons ontvangen, wordt de tweede twee tot acht dagen na de eerste infusie toegediend. Uw arts beslist of u extra doses Rienso nodig heeft en hoe lang. Om ijzerstapeling te voorkomen controleert hij of zij ook de uitslagen van uw bloedonderzoek.

Uw arts of verpleegkundige zal Rienso via een infusie in een ader aan u toedienen. U zult hierbij liggen en uw bloeddruk en uw hartslagfrequentie zullen worden gecontroleerd. Rienso wordt toegediend in een omgeving waar een allergisch voorval op de juiste manier onmiddellijk kan worden behandeld.

Tijdens de infusie en gedurende ten minste 30 minuten na elke infusie wordt u nauwkeurig door uw arts of verpleegkundige geobserveerd. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u zich niet goed gaat voelen. Het kan zijn dat dan wordt besloten om met de infusie te stoppen.

Als u hemodialyse ondergaat, kan het zijn dat Rienso via een 15 minuten durende infusie aan u wordt toegediend tijdens een dialysesessie.

#### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Bij een overdosis kan ijzer zich ophopen in uw lichaam. Uw arts controleert uw ijzerwaarden om ophoping van ijzer te voorkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### ***Ernstige bijwerkingen***

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u tijdens of kort na de behandeling een van de volgende verschijnselen of symptomen ervaart die wijzen op **ernstige bijwerkingen**: huiduitslag, jeuk, (plotselinge) duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, (toegenomen) zwelling, problemen met uw ademhaling, een piepende ademhaling of als u een ander probleem ervaart.

Bij sommige patiënten kunnen allergische reacties (ook wel anafylactische reacties genoemd) ernstig of zelfs levensbedreigend worden. Deze reacties kunnen gepaard gaan met complicaties aan het hart en de bloedsomloop, bewustzijnsverlies veroorzaken en zelfs tot de dood leiden. Als u ouder bent dan 65 jaar of een onderliggende aandoening heeft, zoals een lever- of hartziekte, kan het risico op ernstige gevolgen, waaronder overlijden, groter zijn na een ernstige allergische reactie.

Artsen weten dat deze mogelijke bijwerkingen bestaan en controleren u tijdens de infusie en gedurende minstens 30 minuten na de infusie. Ze hebben indien nodig ook een noodbehandeling beschikbaar.

***Andere bijwerkingen die u aan uw arts, apotheker of verpleegkundige moet vertellen als deze ernstig worden:***

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kan bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen):

- bloeding, zwelling, blauwe plekken, pijn, uitslag, irritatie of warmte op de infusie/injectieplaats

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kan bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen):

- duizeligheid

- lage bloeddruk
- zich zwak of moe voelen
- zich soezerig of slaperig voelen
- rood worden, opvliegers
- het warm hebben, koorts
- zweten (inclusief nachtelijk zweten)
- rillingen
- verhoogde bloeddruk (plotselinge verhoging van de bloeddruk)
- huiduitslag, jeuk, donkerder worden van een stuk van de huid of de nagels, blauwe plekken, netelroos
- brandend gevoel van de huid
- kortademigheid
- diarree
- obstipatie
- maagpijn/maagklachten
- opgezwollen of opgeblazen buik
- misselijkheid, braken
- verkleuring van de ontlasting
- veranderingen in de smaak
- meer of minder eetlust
- spier- of gewrichtspijn, zwakheid of stijfheid, spierkrampen
- hoofdpijn
- pijn op de borst/ongemak
- rugpijn
- veranderingen in de uitslagen van bloedtests (bv. de ijzerwaarden)
- allergische reactie inclusief ernstige allergische reactie (zie paragraaf 'ernstige bijwerkingen')

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kan bij maximaal 1 op de 1.000 personen voorkomen):

- brandend, prikkelend, doof of tintelend gevoel van de huid
- uitdroging
- maagklachten/indigestie
- neusbloeding
- droge mond
- brandend of tintelend gevoel van de tong/mond
- hogere traanproductie
- wazig zien
- jicht
- afwijkende uitslagen van bloedonderzoek (lagere suikerspiegel, hogere kaliumwaarde, afwijkende leverfunctiewaarden, verhoogd aantal witte bloedcellen zoals eosinofielen)

**Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak deze voorkomen** (de frequentie kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens)

De volgende ernstige bijwerkingen zijn kort na de toediening van Rienso gemeld:

- levensbedreigende en fatale overgevoelighedsreacties (anafylactische/anafylactoïde overgevoeligheid)
- cardiovasculaire complicaties (die invloed hebben op het hart en de bloedvaten), waaronder een hartaanval, hartfalen, hartkloppingen, verwijding van de bloedvaten, veranderingen in uw hartslagfrequentie, waaronder ook een zwakke/afwezige hartslag, hart stopt met kloppen, hart en ademhaling stopt, blauwverkleuring van de huid en/of van de slijmvliezen als gevolg van een tekort aan zuurstof in het bloed (cyanose)
- flauwvallen/bewustzijnsverlies/niet reageren
- plotseling opzwellen van de huid of slijmvliezen (angio-oedeem), huiduitslag
- piepende ademhaling (bronchospasme), hoesten, zwelling van de bovenste luchtwegen, moeilijkheden met ademen (veranderd ademtempo), niet kunnen ademen
- keelirritatie, dichtgesnoerde keel, gezwollen lip, gezwollen tong
- verkleuring op de injectieplaats, jeuk en verkleuring op de injectieplaats

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons moeten vóór de toediening op tekenen van beschadiging of achteruitgaan van het product worden gecontroleerd door de persoon die het geneesmiddel toedient.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ijzer (als ferumoxytol 30 mg/ml).
- 1 ml oplossing voor infusie bevat 30 mg ijzer als ferumoxytol.
- 17 ml oplossing voor infusie bevat 510 mg ijzer in de vorm van ferumoxytol.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, polyglucose sorbitol carboxymethylether (PSC), natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), zoutzuur (voor pH-aanpassing) en water voor injectie.

#### **Hoe ziet Rienso eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Rienso is een zwart tot roodbruine oplossing voor infusie.

Rienso wordt geleverd in glazen injectieflacons die 17 ml bevatten.

Rienso is verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 2, 6 of 10 injectieflacon(s).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Denemarken

T: +45 4677 1111

F: +45 4675 6640

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium  
Tél./Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto: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](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (zie rubriek 3):**

#### *Toediening van Rienso*

Rienso mag uitsluitend worden toegediend wanneer personeel dat getraind is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties onmiddellijk beschikbaar is.

Rienso moet als intraveneuze infusie via een nieuwe of bestaande veneuze toegangsplaats worden toegediend.

De toediening moet als volgt plaatsvinden:

#### Hemodialysepatiënten:

De dosering mag pas beginnen wanneer de bloeddruk stabiel is en de patiënt minimaal één uur hemodialyse heeft ondergaan.

#### Voor alle patiënten:

- Dien Rienso als infusie als volgt toe:
  - 510 mg (één injectieflacon) verdund in 50-250 ml steriele 0,9% natriumchloride-oplossing of steriele 5% glucose-oplossing, toegediend gedurende minimaal 15 minuten (concentratie van 2-8 mg ijzer per ml).
- Patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties, waaronder het controleren van de bloeddruk en de hartslagfrequentie tijdens en gedurende minimaal 30 minuten na elke infusie met Rienso. Bovendien moeten patiënten tijdens de infusie en gedurende minimaal 30 minuten na de infusie in een liggende of halfzittende houding worden geplaatst.
- Dien een enkele injectieflacon als infusie toe. De tweede injectieflacon van het geneesmiddel moet twee tot acht dagen later als infusie worden toegediend, indien geïndiceerd in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Onverenigbaarheden

- Rienso mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd, met uitzondering van de infusievloeistoffen die hieronder worden genoemd.
- Rienso mag uitsluitend worden gemengd met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing of steriele 5% glucose-oplossing tot een uiteindelijke concentratie van 2-8 mg ijzer per ml.
- Er mogen geen andere intraveneuze verdunningsmiddelen en therapeutica worden gebruikt.

#### Overdosering

- Overdosering moet behandeld worden, indien nodig met een ijzer-chelaatvormende verbinding. Zie rubriek 4.9 van de SmPC voor meer informatie.

#### Stabiliteit en bewaren

- Houdbaarheid – 48 maanden
- Houdbaarheid na eerste opening en na verdunning voor infusie:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 96 uur bij 25°C.

- Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk na eerste opening of onmiddellijk na verdunning worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen niet langer zijn dan 4 uur bij 25°C.
- Bewaar in de originele verpakking ter bescherming tegen licht. Niet invriezen.

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR AANBEVELING VAN DE  
WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR  
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



## Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate (PSUR) voor Rienso, heeft het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

### Overgevoelighedsreacties

Cumulatief zijn 21 gevallen van overgevoeligheid (8 ernstige, 13 niet-ernstige) gemeld tijdens klinische onderzoeken. Sinds het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen tot het vergrendelingspunt van de gegevens van de huidige PSUR waren er cumulatief in totaal 527 gerapporteerde postmarketinggevallen van overgevoelighedsreacties, waarvan meer dan 50% ernstig was, waaronder levensbedreigende allergische reacties (264 ernstige, 263 niet-ernstige). In totaal zijn cumulatief 42 fatale gevallen gerapporteerd. 29 ervan werden in verband gebracht met overgevoelighedsreacties. Binnen de beperkingen die inherent zijn aan postmarketingrapportage kan het volgende rapportagepercentage worden berekend: sinds 30 juni 2014 is het cumulatieve, totale postmarketingrapportagepercentage van overgevoeligheid, gebaseerd op 2 g per persoon per jaar:  $527/266.914 \times 100 = 0,20\%$ . Tijdens deze periode waarover de PSUR zich uitstrekt, zijn 45 nieuwe gevallen van overgevoelighedsreacties gemeld: 24 ernstige, waaronder één fataal geval dat al is gemeld als onderdeel van de vorige PSUR als laat toegevoegde informatie en 21 niet-ernstige gevallen.

Na het vergrendelingspunt van de gegevens van de huidige PSUR zijn nog eens 6 fatale gevallen van overgevoelighedsreacties met ferumoxytol gemeld. Twee van deze meldingen werden door de vergunninghouder in deze PSUR als laat toegevoegde informatie opgenomen. De bijkomende vier gevallen werden gemeld nadat deze PSUR was ingediend voor beoordeling. Alle zes fatale gevallen van overgevoeligheid werden gemeld in de VS en betroffen oudere patiënten (> 65 jaar oud) met comorbiditeiten. Eén patiënt had een allergie voor geneesmiddelen in de voorgeschiedenis. Bij 5 van deze 6 gevallen werd ferumoxytol met een i.v. injectie toegediend (ofwel snelle of langzame i.v. injectie); bij het andere geval is de wijze van toediening niet bekend.

Het dient te worden opgemerkt dat 28 van de 35 fatale gevallen van overgevoelighedsreacties optraden bij oudere patiënten (> 65 jaar oud). Er is geen bewijs dat het risico van overgevoelighedsreacties op zich verhoogd is bij oudere patiënten, hoewel deze patiënten een verhoogd risico lopen op complicaties.

Rekening houdend met het cumulatieve aantal van gemelde gevallen van overgevoelighedsreacties (ernstige, niet-ernstige), waaronder 35 fatale gevallen, nam het PRAC nieuwe, extra risicobeperkende maatregelen in overweging, naast de risicobeperkende maatregelen die al zijn geïmplementeerd als onderdeel van de vorige PSUR, en gaf de aanbeveling dat een waarschuwing over de ernst van de afloop van overgevoelighedsreacties bij patiënten ouder dan 65 of met comorbiditeiten dient te worden toegevoegd in rubriek 4.4 van de SPC.

### Interferentie met MRI (magnetic resonance imaging)

Tot op heden zijn geen spontane postmarketingmeldingen van interferentie met MRI ontvangen. Binnen deze PSUR heeft de vergunninghouder nog een literatuurbeoordeling gegeven, waarbij 9 relevante publicaties worden vermeld over ferumoxytol en MRI. Vier casusrapporten zijn gepubliceerd, waarbij de supraparamagnetische effecten van ferumoxytol op MR beeldvorming wordt beschreven en waarbij het belang wordt benadrukt dat radiologen dienen te weten of een patiënt recentelijk ferumoxytol heeft gekregen. Op basis van een beperkt aantal casusrapporten blijkt de invloed van ferumoxytol op de interpretatie van MRI's, als gevolg van zijn unieke kristallijne structuur, hoofdzakelijk te worden waargenomen in de eerste paar weken na toediening en deze verdween, op basis van diergegevens, binnen 3 maanden. De vergunninghouder is van mening dat de huidige EU SPC de huidige literatuur nauwkeurig weergeeft en geschikte richtlijnen geeft voor beoefenaren in de EU. De vergunninghouder erkent echter dat Rostoker en Cohen minimaal 6 maanden aanbevelen na toediening van ferumoxytol, wat zij baseren op het onderzoek met

6 gezonde vrijwilligers dat door Storey et al. is gepubliceerd. Daarom stelde de vergunninghouder voor om als onderdeel van deze PSUR de huidige waarschuwing in rubriek 4.4 van de SPC aan te passen, zodat wordt vermeld dat interferentie met MRI kan voorkomen tot 6 maanden na toediening van ferumoxitol, zoals is overeengekomen met het PRAC.

In het kader van de beschikbare gegevens met betrekking tot overgevoeligheidsreacties en interferentie met MRI (magnetic resonance imaging) achtte het PRAC het gerechtvaardigd om de productinformatie te wijzigen.

Het CHMP gaat akkoord met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC.

**Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor Rienso is het CHMP van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel dat de werkzame stof ferumoxitol bevat gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd