

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rienso 30 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 30 mg jern som ferumoksytol.
Hvert hetteglass med 17 ml oppløsning inneholder 510 mg jern som ferumoksytol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.
Svart til rødbrun oppløsning
Osmolalitet: 270–330 mosm/kg
pH: 6,5 til 8,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rienso er indisert for intravenøs behandling av jernmangelanemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom (KNS).

Diagnostisering av jernmangel må baseres på relevante laborietester (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rienso skal kun administreres når personell som har fått opplæring i å vurdere og behandle anafylaktiske reaksjoner, er i umiddelbar nærhet, i et miljø der det finnes komplett gjenopplivningsutstyr.

Pasienter skal nøye overvåkes for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert overvåking av blodtrykk og puls, under og i minst 30 minutter etter hver infusjon med Rienso. I tillegg skal pasienter plasseres i liggende eller delvis liggende stilling under og i minst 30 minutter etter hver infusjon (se pkt. 4.4).

Dosering

Behandlingsregime

Det anbefalte regimet med Rienso er basert på pasientens hemoglobinnivå og kroppsvekt før behandlingen, som angitt i tabell 1.

Hver 510 mg dose administreres som en intravenøs infusjon i minst 15 minutter. Hos pasienter som får to doser skal den andre 510 mg infusjonen administreres 2 til 8 dager senere i henhold til tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt doseringstabell for Rienso-administrasjon

Hemoglobin	Total mengde Rienso som skal administreres mg jern (antall hetteglass)	
	≤ 50 kg kroppsvekt	> 50 kg kroppsvekt
> 10–12 g/dl	510 mg jern (1 hetteglass)	2 × 510 mg jern (2 hetteglass)
≤ 10 g/dl	2 × 510 mg jern (2 hetteglass)	2 × 510 mg jern (2 hetteglass)

Maksiumsdosen er 1020 mg (2 hetteglass) og de to dosene med Rienso må ikke administreres samtidig.

Rienso bør ikke gis til pasienter med hemoglobinnivå høyere enn 12 g/dl, transferrinmetning i serum (TSAT) over 50 % eller ferritinnivå over 800 ng/ml (se pkt. 4.4).

Pasienter bør reevalueres minst én måned etter at en behandling med Rienso er fullført, og dette skal omfatte laboratorietesting av hematologiske parametre og blodjernparametre.

Gjentatt behandling

For å opprettholde målverdien for hemoglobin, kan en ytterligere behandling med Rienso gis etter at pasienten er re-evaluert og bekreftet å ha jernmangel. For vedlikeholdsbehandling og pasientovervåking bør anbefalingene i gjeldende retningslinjer (for eksempel "Revised European Best Practice Guidelines") følges.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Rienso hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Rienso bør derfor ikke gis til barn og ungdom under 18 år (se pkt. 5.1).

Spesiell populasjon – pasienter under hemodialyse

Hos pasienter som undergår hemodialyse skal Rienso kun administreres når blodtrykket er stabilt og pasienten har gjennomført minst en time av hemodialysen.

Nedsatt leverfunksjon

Rienso er ikke spesifikt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Klinisk erfaring er begrenset til 8 pasienter. Hos pasienter med leverdysfunksjon skal parenteralt jern kun administreres etter nøye vurdering av nytte-/risikoforholdet. Ingen doseendring er anbefalt fra tabell 1.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk ved infusjon

Administrer Rienso som en infusjon i 50–250 ml steril 0,9 % natriumkloridoppløsning eller steril 5 % glukoseoppløsning i minst 15 minutter (se pkt. 6.3 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av Rienso er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med en tidligere historie med legemiddelallergi inkludert overfølsomhet overfor andre parenterale jernpreparater
- Holdepunkter for jernoverbelastning
- Anemi som ikke er forårsaket av jernmangel

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Parenteralt administrerte jernpreparater kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner, inkludert alvorlige og potensielt livstruende anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner. Det er også meldt om overfølsomhetsreaksjoner etter tidligere bivirkningsløse doser av parenterale jernpreparater.

Risikoen er økt for pasienter med kjente allergier, inkludert legemiddelallergier, herunder pasienter som tidligere har hatt alvorlig astma, eksem eller annen atopisk allergi (se pkt. 4.3).

Det finnes økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner overfor parenterale jernkomplekser hos pasienter med immunitets- eller inflammatoriske tilstander (f.eks. systemisk lupus erytematosus, revmatoid artritt).

Rienso skal kun administreres når personell som har fått opplæring i å vurdere og behandle anafylaktiske reaksjoner, er i umiddelbar nærhet, i et miljø der det finnes komplett gjenopplivningsutstyr.

Pasienter skal nøye overvåkes for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert overvåkning av blodtrykk og puls, under og i minst 30 minutter etter hver infusjon med Rienso. I tillegg skal pasienter plasseres i liggende eller delvis liggende stilling under og i minst 30 minutter etter hver infusjon.

Hvis det oppstår overfølsomhetsreaksjoner eller tegn på intoleranse under infusjonen, må behandlingen stoppes umiddelbart. Utstyr for hjerte/åndedrettsgjenopplivning og utstyr for håndtering av akutte anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner skal være tilgjengelig, inkludert en injiserbar 1:1000-adrenalinoppløsning. Ytterligere behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider skal gis ved behov.

Det er observert fatale og livstruende overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av Rienso etter markedsføring. Den kliniske presentasjonen har inkludert anafylaktiske reaksjoner som medfører hjerrestans/kardiorespiratorisk stans, klinisk signifikant hypotensjon, synkope og manglende respons (se pkt. 4.8).

Hos eldre pasienter (> 65 år) eller pasienter med flere komorbiditeter som opplever en alvorlig overfølsomhetsreaksjon, kan utfallet bli mer alvorlig.

Hypotensjon

Det er rapportert alvorlige bivirkninger i form av klinisk signifikant hypotensjon. Hypotensjon kan oppstå etter administrering av Rienso, med eller uten ledsagende tegn på overfølsomhet (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på hypotensjon etter hver administrasjon av Rienso.

Jernoverbelastning

Rienso må ikke administreres til pasienter med jernoverbelastning. Rienso må ikke gis til pasienter hvis deres hemoglobinnivå er over 12 g/dl, transferrinmetningen i serum (TSAT) er over 50 % eller ferritinnivået er over 800 ng/ml (se pkt. 4.2).

Immunologisk sykdom eller infeksjon

Parenteralt jern bør brukes med forsiktighet i tilfeller med immunologisk sykdom eller akutt eller kronisk infeksjon. Det anbefales ikke å administrere Rienso til pasienter med pågående bakteriemi.

Gjentatt behandling/langtidsbruk

Begrenset data fra kliniske studier er tilgjengelig vedrørende gjentatt behandling med Rienso, og ingen data fra kliniske studier foreligger vedrørende langtidsbruk. For informasjon vedrørende erfaring under markedsføring, se pkt. 5.1

Etanol- og natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per 17 ml hetteglass.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium per 17 ml hetteglass, dvs. det er så godt som ”natriumfritt”.

Magnetisk resonanstomografi (MR)

Administrasjon av Rienso kan midlertidig påvirke den diagnostiske evnen til MR-tomografi.

Planlagte MR-undersøkelser skal utføres før administrasjon av Rienso.

Effekten på vaskulær MR-tomografi varer i omtrent 1–2 dager mens diagnostisk avbildning av vev kan påvirkes i opptil 6 måneder.

MR-bilder kan tolkes tidligere av lesere som er klar over den nylige administrasjonen av Rienso eller ved bruk av T1- eller protonetthetsvektede MR-pulssekvenser.

Rienso forstyrrer ikke røntgen, computertomografi (CT), positronemisjonsstomografi (PET), enkeltfoton-emisjonscomputertomografi (SPECT), ultralyd eller nukleærmedisinsk avbildning.

Interferens med serologisk testing

I løpet av de første 24 timene etter administrasjon av Rienso kan laboratorieanalyser overestimere serumjern og transferrinbundet jern ved å også måle jernet i Rienso-komplekset.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier mellom legemidler er blitt utført. Som med alle parenterale jernpreparater reduseres absorpsjonen av oralt jern ved samtidig administrasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner og graviditet

Det finnes ingen tilstrekkelige og godt kontrollerte studier av Rienso hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). En grundig nytte/risikovurdering er påkrevd for bruk under graviditet, og Rienso skal ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig (se pkt. 4.4).

Jernmangelanemi som oppstår i første trimester av en graviditet, kan i mange tilfeller behandles med oralt jern. Behandling med Rienso bør begrenses til andre og tredje trimester hvis fordelene anses å oppveie den potensielle risikoen for både mor og foster.

Rienso er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om Rienso blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data for dyr har vist utskillelse av Rienso i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Rienso skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det ble ikke registrert bivirkninger vedrørende fertilitet eller generell reproduktiv ytelse hos voksne rotter (se pkt. 5.3). I en prenatal og postnatal utviklingsstudie med rotte ble bivirkninger vedrørende seksuell modning og evnen til å produsere et kull registrert i F1-generasjonen (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rienso kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis det oppstår symptomer på svimmelhet, forvirring eller ørhet etter administrasjon av Rienso, må ikke pasienten kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene er borte.

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier som inkluderte 1562 pasienter med KNS, ble bivirkninger observert hos 7,9 % av pasientene som fikk Rienso, hvorav 0,2 % ble ansett som alvorlige.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var gastrointestinale symptomer (diaré, forstoppelse, kvalme og brekninger), hodepine, svimmelhet og hypotensjon, som alle oppsto hos færre enn 2,5 % av pasientene. Alvorlig overfølsomhet eller hypotensive reaksjoner er mindre vanlige (færre enn 1 tilfelle per 100 pasienter) og ble rapportert hos 0,2 % (3/1562) av pasientene med KNS som fikk Rienso under de kliniske studiene. Ett av disse tilfellene ble også karakterisert som en anafylaktoid reaksjon.

Tabell over bivirkninger

Tabell 2 presenterer alle erfaringer observert under de kliniske studiene der 1562 pasienter med KNS fikk to injeksjoner med 510 mg Rienso med 2 til 8 dagers mellomrom, samt erfaring fra tidspunkt etter markedsføring.

Tabell 2: Bivirkninger observert under kliniske studier og erfaring etter markedsføring

ORGANKLASSE-SYSTEM	VANLIGE (>1/100 til <1/10)	MINDRE VANLIGE (≥1/1000 til <1/100)	SJELDNE (≥1/10 000 til 1/1000)	FREKVENS IKKE KJENT (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Eosinofili	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet inkludert anafylaksi*		Livstruende anafylaktiske/ anafylaktoide reaksjoner
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Nedsatt appetitt Økt appetitt	Dehydrering Urinsyregikt Hyperkalemi	
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet Dysgeusi Hodepine Søvnighet Sviende fornemmelse	Parestesi	Synkope Manglende respons, tap av bevissthet
Øyesykdommer			Økt tåredannelse Tåkesyn	
Hjertesykdommer				Takykardi/arytmi, hjertestans Kardiorespiratorisk stans Myokardinfarkt Cyanose Kongestiv hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon Lavere blodtrykk	Akselerert hypertensjon	Vasodilatasjon

ORGANKLASSE-SYSTEM	VANLIGE (>1/100 til <1/10)	MINDRE VANLIGE (≥1/1000 til <1/100)	SJELDNE (≥1/10 000 til 1/1000)	FREKVENS IKKE KJENT (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
		Rødme Hetetokter Hypertensjon Akselerert hypertensjon	Hetetokter	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Epistakse	Bronkospasme Hoste Hyperventilasjon Hypoksi Laryngalt ødem Faryngalt ødem Respirasjonsstans Respirasjonssvikt Irritasjon i svelget Tetthet i svelget Pipende pust
Gastrointestinale sykdommer		Diaré Forstoppelse Kvalme Abdominale smerter (abdominal utspiling, smerter i øvre abdomen, abdominalt ubehag) Brekninger Misfargede feces	Munntørhet Dyspepsi Glossodyn	Opphovnede lepper Opphovnet tunge
Sykdommer i lever og galleveier			Unormal leverfunksjon	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett (generalisert utslett, pruritisks utslett, urtikaria) Pruritus (generalisert pruritus) Ekkymose Svetteing (hyperhidrose, nattesvette) Hyperpigmentering av hud Hudreaksjon		Angiødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel-/leddsmerte eller stivhet (artralgi, myalgi, muskelsvakhet, stivhet i muskler/skjelett) Ryggsmerter Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på injeksjonsstedet (blåmerker på infusjons-/injeksjonsstedet,	Fatigue Asteni Brystmerter (ubehag i brystet) Frysninger		Misfarging på injeksjonsstedet Pruritus på injeksjonsstedet

ORGANKLASSE-SYSTEM	VANLIGE (>1/100 til <1/10)	MINDRE VANLIGE (≥1/1000 til <1/100)	SJELDNE (≥1/10 000 til 1/1000)	FREKVENS IKKE KJENT (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
	smertes, reaksjon, hevelse, varme, blødning, irritasjon, utslett)	Feber (føle seg varm, pyreksi)		
Undersøkelser		Forhøyet serumferritin	Redusert blodglukose	Fraværende puls Redusert oksygenmetning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Kontusjon		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kliniske studier inkluderte bivirkninger som førte til seponert behandling og som forekom hos ≥ 2 Rienso-behandlede pasienter hypotensjon, opphovning på infusjonsstedet, forhøyet serumferritinnivå, brystsmertes, diaré, svimmelhet, ekkymose, pruritus, kronisk nyresvikt og urtikaria.

*Det er observert fatale og livstruende overfølsomhetsreaksjoner med Rienso etter markedsføring (se pkt. 4.3 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data fra kliniske studier vedrørende overdosering av Rienso hos mennesker. I fasen etter markedsføring fikk flere pasienter en overdose av Rienso, i spekteret fra 1 g på 1 dag til 2,5 g over 21 dager. Kun ett tilfelle med et mindre utslett ble observert. Overdreven administrasjon av Rienso kan føre til akkumulering av jern på lagringssteder, som potensielt kan føre til hemosiderose.

Periodisk overvåkning av laboratorieparametre for jernlagring, for eksempel serumferritin og transferrinmetning, gjør det mulig å gjenkjenne tegn på jernakkumulering. Forsiktighet bør imidlertid også utvises ved tolkning av jernnivåer i serum i de 24 timene etter administrasjon av Rienso, siden laboratorieanalyser kan overestimere serumjern og transferrinbundet jern ved også å måle jernet i Rienso. Se pkt. 4.4 om jernoverbelastning og pkt. 4.2 for doseringsveiledning.

Overdosering behandles om nødvendig med et jernchelaterende middel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: enda ikke tildelt, ATC-kode: enda ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Rienso er et kolloidalt jernkarbohydratkompleks. Det består av jernoksidpartikler med en jernoksidkjerne omgitt av et skall av polyglukosesorbitol-karboksymetyler. Skallet isolerer det bioaktive jernet fra plasmakomponenter inntil jernkarbohydratkomplekset går inn i makrofager i det

retikuloendoteliale system. Jernet frigjøres deretter intracellulært fra jernkarbohydratkomplekset inne i vesikler i makrofagene. Jernet går deretter enten inn i det intracellulære jernlageret (f.eks. ferritin) eller overføres til plasmatransferrin for transport til erytroide forløperceller for inkorporering i hemoglobin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av Rienso (kumulativ dose på 1,02 gram) for behandling av jernmangel hos KNS-pasienter med IDA ble evaluert i tre randomiserte, kontrollerte, åpne, kliniske studier (studie 1, 2 og 3). De primære effektresultatene ved dag 35 fra den kontrollerte fasen for hver studie vises i tabell 3. Dette inkluderer baseline og gjennomsnittlig endring til dag 35 i hemoglobin (Hgb, g/dl), transferrinmetning (TSAT, %) og ferritin (ng/ml) samt andelen pasienter som var Hgb-respondere ved dag 35 (definert som andelen pasienter med en Hgb-økning på minst 1,0 g/dl) i hver behandlingsgruppe for studie 1, 2 og 3.

Tabell 3: Sammenheng av effektendepunkter ved dag 35 ("Intent to Treat"-populasjon)

Endepunkt	Studie 1 Ikke-dialyse-KNS		Studie 2 Ikke-dialyse-KNS		Studie 3 KNS på hemodialyse	
	Rienso n = 226	Oralt jern n = 77	Rienso n = 228	Oralt jern n = 76	Rienso n = 114	Oralt jern n = 116
Baseline Hgb (gj.sn. ± 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-ndring fra baseline ved dag 35 (gj.sn. ± 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
Andel Hgb-respondere (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
Baseline TSAT (gj.sn. ± 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-ndring fra baseline ved dag 35 (gj.sn. ± 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
Baseline ferritin (gj.sn. ± 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
Ferritinndring fra baseline ved dag 35 (gj.sn. ± 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 for primært effektendepunkt

Hgb = hemoglobin; TSAT = transferrinmetning; SD = standardavvik

I alle tre studier ble pasienter med KNS og jernmangelanemi randomiserte til behandling med Rienso eller oralt jern. Rienso ble administrert som to 510 mg intravenøse injeksjoner (med 2 til 8 dagers mellomrom) og oralt jern (ferrofumarat) ble administrert ved en total døgndose på 200 mg elementært jern i 21 dager. De primære studieresultatene evaluerte endringen i hemoglobin fra baseline til dag 35. Studie 1 og 2 inkluderte pasienter med ikke-dialyseavhengig KNS og studie 3 inkluderte pasienter som gjennomgikk hemodialyse.

I studie 1 var pasientenes gjennomsnittsalder 66 år (mellom 23 og 95), 60 % var kvinner, 65 % var hvite, 32 % var svarte og 2 % tilhørte andre raser. I gruppene med Rienso og oralt jern fikk henholdsvis 42 % og 44 % av pasientene erytropoesestimulerende legemidler (ESA) ved baseline.

I studie 2 var pasientenes gjennomsnittsalder 65 år (mellom 31 og 96), 61 % var kvinner, 58 % var hvite, 35 % var svarte og 7 % tilhørte andre raser. I gruppene med Rienso og oralt jern fikk henholdsvis 36 % og 43 % av pasientene ESA ved baseline.

I studie 3 var pasientenes gjennomsnittsalder 60 år (mellom 24 og 87), 43 % var kvinner, 34 % var hvite, 59 % var svarte og 7 % tilhørte andre raser. Alle pasienter fikk ESA ved baseline.

Når den kontrollerte fasen for hver av fase 3-studiene var fullført, kunne pasienter med jernmangel og anemi behandles på nytt om ønsket og få to ytterligere 510 mg intravenøse injeksjoner med Rienso for en total kumulativ dose på 2,04 g. Totalt fikk 69 pasienter en total kumulativ dose på 2,04 g. Bivirkninger etter denne gjentatte doseringen med Rienso var av lignende art og frekvens som de som ble observert etter de første to intravenøse injeksjonene.

I en placebokontrollert "cross-over"-studie fikk 713 pasienter med KNS en enkel 510 mg dose med Rienso og placebo. Bivirkninger rapportert hos disse pasientene var av lignende art og frekvens som de som ble observert i de andre kliniske studiene.

Data etter markedsføring fra dialyseklinner i USA

Retrospektive observasjonsdata fra tre store hemodialyseklinner i USA over en 1-årsperiode inkluderte behandling av over 8600 pasienter med mer enn 33 300 administrerte doser Rienso. Nesten 50 % av pasienter fikk gjentatt dosering med 4 eller flere doser. Gjennomsnittlig hemoglobin økte (0,5–0,9 g/dl) etter behandling og stabiliserte seg i området 11–11,7 g/dl i løpet av den 10 måneder lange perioden etter dosen. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert ved gjentatt dosering.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rienso i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av jernmangelanemi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til Rienso er blitt undersøkt hos friske forsøkspersoner og hos pasienter med KNS i fase 5D som gjennomgår hemodialysebehandling. Rienso fremviste doseavhengig, kapasitetsbegrenset eliminering fra plasma med en halveringstid på omtrent 16 timer hos mennesker. Clearance (CL) ble redusert når dosen med Rienso økte. Distribusjonsvolum (Vd) tilsvarte plasmavolum, og gjennomsnittlige maksimumsverdier for observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) og terminal halveringstid ($t_{1/2}$) økte med dosen. Estimerte verdier for CL og Vd etter to 510 mg doser med Rienso administrert intravenøst i løpet av 24 timer var henholdsvis 69,1 ml/time og 3,3 l. C_{max} og tid til maks. konsentrasjon (t_{max}) var henholdsvis 206 mcg/ml og 0,32 timer. Infusjonshastigheten hadde ingen påvirkning på PK-parametrene for Rienso. Det ble ikke observert kjønnsrelaterte forskjeller innen PK-parametre for Rienso. Rienso fjernes ikke med hemodialyse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, lokal toleranse og immuntoksisitet. I en 4 uker lang toksisitetsstudie med gjentatte doser til rotter ble det etter en rekonvalesens på 26 uker sett følgende leverforandringer hos hunnrøttene: fokal og multifokal blødning, blødningsnekrose, konisk inflammasjon og/eller gallegangshyperplasi. Den kumulative HED (human equivalent dose) av dosegruppene tilsvarer en sikkerhetsmargin på 5,1 og 10,5 ganger den kumulative humane terapeutiske dosen (2 x 510 mg Fe) hos en 60 kg pasient. Slike resultater ble ikke sett hos hannrøttene i denne studien eller i den 13 uker lange toksisitetsstudien med gjentatte doseringer (uten rekonvalesens). På bakgrunn av kliniske data er det ingen evidens for at disse effektene hos hunnrøtter er relevante for mennesker.

Det ble ikke utført karsinogenitetsstudier med Rienso.

Det ble ikke registrert bivirkninger vedrørende fertilitet eller generell reproduktiv ytelse hos rotter ved intravenøs administrasjon av Rienso med doser på opptil 18 Fe/kg/døgn (tilsvarende human dose på 2,9 mg Fe/kg/døgn).

Administrasjon av Rienso under organogenese hos rotter ved maternelle toksiske doser på 100 mg Fe/kg/døgn forårsaket en reduksjon i fostervekt.

Hos kanin resulterte administrasjon av Rienso under organogenese i redusert fostervekt og eksterne misdannelser og/eller misdannet bløtvev (feilrottert eller bøyde forben og feilrottede bakben, intern hydrocefali, mangel på hjerne, hareskår og mikroglossi) ved den høye dosen 45,3 mg Fe/kg/døgn i 14 dager (HED på 14,6 mg Fe/kg/døgn), en dose som gav minimal maternell toksisitet.

I en prenatal og postnatal utviklingsstudie med rotter var seksuell modning forsinket hos hannrotteunger ved den høye dosen 60 mg Fe/kg/døgn (HED på 9,7 mg Fe/kg/døgn). Hos hunnrotteunger i de midtre og høye dosegruppene på henholdsvis 30 mg Fe/kg/døgn og 60 mg Fe/kg/døgn (HED på henholdsvis 4,8 mg Fe/kg/døgn og 9,7 mg Fe/kg/døgn) var seksuell modning forsinket og en forstyrret østrus-syklus ble observert hos enkelte hunnrotter. Evnen til å produsere et kull (reproduktiv kompetanse) var redusert hos hannrotter ved høye doser og hos hunnrotter ved middels og høye doser, uavhengig av hvorvidt F1-hannrotter ble parret med F1-hunnrotter eller F1-hannrotter ble parret med naive hunnrotter og vice versa.

En diegivningsstudie med rotter viste minimal utskillelse av Rienso eller Rienso-utledet radioaktivitet i melk etter en enkelt i.v. administrasjon av omtrent 100 mg Fe/kg (HED på 16,1 mg Fe/kg, omtrent 2 ganger den anbefalte 510 mg humane dosen basert på mg/m²) av enten umerket, ⁵⁹Fe- eller ¹⁴C-merket produkt til melkeproduserende rotter 10–11 dager etter nedkomst, hvilket nådde toppunktet 8 til 24 timer etter administrasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polyglykosesorbitol-karboksymetyler (PSC)

Mannitol

Vann til injeksjonsvæsker

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler, unntatt de som nevnes i pkt. 6.6..

6.3 Holdbarhet

48 måneder.

Holdbarhet etter første anbrudd og etter fortykning til infusjon: Kjemisk og fysiologisk stabilitet er påvist ved bruk i 96 timer ved 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes omgående. Hvis det ikke brukes omgående, er oppbevaringstidene og -forholdene etter anbrudd brukerens ansvar og skal ikke være lenger enn 4 timer ved 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Rienso skal kun blandes med steril natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller steril 5 % glukoseoppløsning opptil konsentrasjoner på 2–8 mg jern per ml.

Ingen andre intravenøse oppløsninger eller terapeutiske midler skal brukes. For instruksjoner om fortynning, se pkt. 4.2.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

17 ml oppløsning i et hetteglass (type I-glass) med propp (klorbutylgummi) og en krympeforsegling av aluminium.

Tilgjengelig i pakningsstørrelser på 1, 2, 6 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Administrasjon av Rienso

Hetteglassene er kun til engangsbruk.

Hetteglassene skal undersøkes visuelt før administrasjon for å bekrefte fravær av partikler eller skader.

Rienso skal administreres som en intravenøs infusjon i en ny eller eksisterende veneport.

Administrasjonen utføres som følger:

Hemodialysepasienter:

Doseringen skal starte når blodtrykket er stabilt og pasienten har gjennomgått dialysebehandling i minst én time.

For alle pasienter:

- Administrer Rienso som en infusjon som følger:
 - 510 mg (ett hetteglass) fortynnet i 50-250 ml steril 0,9 % natriumkloridoppløsning eller steril 5 % glukoseoppløsning, administrert i minst 15 minutter (konsentrasjon på 2-8 mg elementært jern per ml).
- Pasienter skal nøye overvåkes for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert overvåkning av blodtrykk og puls, under og i minst 30 minutter etter hver infusjon med Rienso. I tillegg skal pasienter plasseres i liggende eller delvis liggende stilling under og i minst 30 minutter etter hver infusjon.
- Administrer ett hetteglass som en infusjon. Det bør administreres enda et hetteglass med legemidlet som en infusjon to til åtte dager senere om nødvendig.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark
Tlf.: +45 4677 1111
Faks.: +45 4675 6640

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. juni 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av Rienso i hvert medlemsland må innehaveren av markedsføringstillatelsen og nasjonale kompetente myndigheter bli enige om innholdet og formatet til utdanningsprogrammet, deriblant kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet.

Utdanningsprogrammet har til hensikt å fremheve risikoene og advarslene angående overfølsomhetsreaksjoner og overvåkingen av pasienter under og etter administrasjon.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal påse at i alle medlemsland der Rienso markedsføres, har alt helsepersonell og pasienter/pleiere som forventes å bruke Rienso tilgang til/fått tildelt følgende utdanningspakke:

- Kontrolliste for helsepersonell
- Pasientkort

Kontrolliste for helsepersonell skal inneholde følgende meldinger:

- Kontrollisten skal inkludere avmerkingsbokser for å kontrollere og dokumentere:
 - Bekreftelse av relevante forhold (gjenopplivingsutstyr tilgjengelig) før administrasjon av ferumoksytol
 - Pasientens egnethet
 - Kontraindikasjoner og advarsler
 - Varigheten av administrasjon
 - Halvt liggende stilling under administrasjon
 - Varigheten av pasientovervåkning etter administrasjon.

Pasientkortet skal inneholde følgende viktige meldinger:

- Informasjon om den økte risikoen for alvorlige, deriblant fatale, overfølsomhetsreaksjoner: kontraindikasjoner, spesielle pasientpopulasjoner (f.eks. gravide kvinner, eldre), advarsler, symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, overvåkning av helsepersonell i 30 minutter etter administrasjon, advarsel om sen forekomst av allergiske reaksjoner.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Vilkår	Dato
Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal utføre ytterligere sikkerhetsstudier etter markedsføring (PASS) for å kartlegge sikkerheten rundt overfølsomhetsreaksjoner. Studiene skal også inkluderes i den oppdaterte RMP som leveres inn. Endelig studierapport av:	31. juli 2016
Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal utføre en studie for å utforske mekanismen til overfølsomhetsreaksjoner forbundet med eksponering for ferumoksytol, ifølge en protokoll godkjent av CHMP. Endelig studierapport av:	31. oktober 2016

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Etikett på esken (pakning med 1, 2, 6 eller 10 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rienso 30 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.
Jern som ferumoksytol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 30 mg jern.
510 mg jern/17 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Polyglykosesorbitol-karboksymetyler (PSC)
Mannitol
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
2 hetteglass
6 hetteglass
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglassetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rienso 30 mg/ml infusjonsvæske.
Jern som ferumoksytol.
Kun til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

510 mg/17 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rienso 30 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Jern som ferumoksytol

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Rienso er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Rienso
3. Hvordan Rienso gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rienso
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Rienso er og hva det brukes mot

Rienso er et jernpreparat med ferumoksytol som virkestoff, og gis ved infusjon inn i en vene. Det brukes til å behandle jernmangelanemi som følge av mangel på lagret jern hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Jern er viktig for å lage hemoglobin, et molekyl i de røde blodcellene som gjør at oksygen kan transporteres rundt i kroppen. Når det ikke finnes nok jern i kroppen, kan det ikke dannes hemoglobin, noe som fører til anemi (lavt hemoglobinnivå).

Målet med Rienso-behandling er å etterfylle kroppens jernlagre.

2. Hva du må vite før du får Rienso

Før du blir foreskrevet Rienso, må legen ta en blodprøve av deg for å bekrefte at du har jernmangelanemi.

Du må ikke få Rienso:

- dersom du er allergisk overfor ferumoksytol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en historie med legemiddelallergi eller har opplevd alvorlig allergisk (overfølsom) reaksjon overfor andre injiserbare jernpreparater.
- dersom du har jernoverbelastning (for mye jern i kroppen).
- hvis din anemi ikke er forårsaket av jernmangel.

Advarsler og forholdsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rienso.

- dersom du tidligere har hatt allergi mot legemidler.
- dersom du har systemisk lupus erytematosus.
- dersom du har revmatoid artritt.
- dersom du har alvorlig astma, eksem eller andre allergier.

- dersom du har problemer med leveren.
- dersom du har problemer med immunsystemet.
- dersom du har infeksjoner, deriblant infeksjoner som har spredt seg til blodstrømmen.
- dersom du skal gjennomgå magnetisk resonanstomografi (MR-skanning), siden dette legemidlet kan påvirke tolkningen av resultatet. Av samme årsak må du også rådføre deg med lege eller radiograf hvis du har fått Rienso i løpet av de siste 6 månedene og deretter foreskrives en MR-skanning.
- Rienso kan påvirke vurderingen av resultatene fra blodjernetester.

Barn og ungdom

Rienso skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Rienso

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

Rienso er ikke testet hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist skader hos avkom (reproduksjonstoksisitet).

Hvis du er gravid, må du ikke få Rienso.

Det er viktig at du informerer lege hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling.

Hvis du blir gravid under behandlingen, må du rådføre deg med lege.

Legen din vil avgjøre om du skal ha dette legemidlet eller ikke.

Amming

Det er ukjent om virkestoffet i dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Hvis du ammer, må du rådføre deg med lege før du får Rienso.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen personer kan føle seg svimle, forvirrede eller øre etter behandlingen. Hvis dette skjer med deg, må du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

Rienso inneholder etanol og natrium

Dette legemidlet inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per 17 ml hetteglass. Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium per 17 ml hetteglass, dvs. det er så godt som natriumfritt.

3. Hvordan Rienso gis

Legen din vil bestemme hvor mye Rienso du skal få basert på din kroppsvekt og blodprøveresultatene. Behandlingen du får kan være 1 eller 2 hetteglass med Rienso (510 mg i hvert), og hver dose gis som infusjon rett inn i venen. Hos pasienter som får to hetteglass, gis det andre to til åtte dager etter den første infusjonen. Legen vil beslutte om ytterligere doser med Rienso er nødvendige og i hvor lang tid. Han eller hun vil også overvåke blodprøveresultatene for å unngå at du får for mye jern.

Legen din eller sykepleier vil gi deg Rienso som en infusjon inn i en vene. Du vil ligge ned og vil få overvåket blodtrykk og puls. Rienso vil bli gitt i et miljø hvor en allergisk reaksjon kan behandles hensiktsmessig og umiddelbart.

Du vil bli nøye observert under infusjonen og i minst 30 minutter av legen din eller sykepleier etter hver infusjon. Informer legen eller sykepleieren umiddelbart dersom du føler deg uvel. De kan vurdere å stanse infusjonen.

Hvis du gjennomgår hemodialysebehandling, kan du få Rienso via infusjon over 15 minutter under en dialyseøkt.

Dersom du får for mye av Rienso

Overdosering kan føre til oppsamling av jern i kroppen. Legen vil overvåke jernnivåene for å unngå jernoppbygging.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informer lege eller sykepleier omgående hvis du opplever noen av følgende tegn og symptomer som tyder på **alvorlige bivirkninger** under eller kort tid etter behandlingen:

Utslett, kløe, (plutselig) svimmelhet, ørhet, (økende) opphovning, pustevansker, pipende pust eller andre problemer som kan oppstå..

Hos noen pasienter kan disse allergiske reaksjoner bli alvorlige eller livstruende (også kalt anafylaktiske reaksjoner). Disse reaksjonene kan være forbundet med hjerte- og sirkulasjonskomplikasjoner, tap av bevissthet og kan føre til død. Hvis du er over 65 år eller har en underliggende tilstand, for eksempel lever- eller hjertesykdom, kan risikoen for alvorlige konsekvenser, deriblant dødsfall, være høyere etter en alvorlig allergisk reaksjon.

Legen er klar over slike mulige bivirkninger og vil overvåke deg under infusjonen og minst 30 minutter etter infusjonen, og har også akuttbehandling tilgjengelig ved behov.

Andre bivirkninger som du må fortelle lege, apotek eller sykepleier om hvis de blir alvorlige:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter):

- blødning, hevelse, blåmerker, smerte, utslett, irritasjon eller varme på infusjons-/injeksjonsstedet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- svimmelhet
- lavt blodtrykk
- svakhet eller tretthet
- døsighet eller søvnighet
- rødming, hetetokter
- varmfølelse, feber
- svetting (inkludert nattesvette)
- frysninger
- høyt blodtrykk (plutselig økning av blodtrykket)
- utslett, kløe, mørkere farge på et hudområde eller negler, blåmerker, elveblest
- brennende fornemmelse i huden
- kortpustethet
- diaré
- forstoppelse
- smerter/ubehag i magen
- utspilt eller oppblåst mage
- kvalme, brekninger
- misfarget avføring
- smaksendringer
- økt eller nedsatt appetitt

- smerter i muskler/ledd, svakhet eller stivhet, muskelrykninger
- hodepine
- smerter/ubehag i brystet
- ryggsmarter
- endringer i blodprøveresultatene (f.eks. jernparametre)
- allergiske reaksjoner, inkludert alvorlige allergiske reaksjoner (se avsnittet ”Alvorlige bivirkninger”)

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- svie, stikking, nummenhet eller kribling i huden
- dehydrering (uttørring)
- urolig mage/fordøyelse
- neseblødning
- munntørrhet
- svie eller kribling i tungen/munnen
- økt tåredannelse
- tåkesyn
- urinsyregikt
- unormale blodprøver (reduert glukose, forhøyet kalium, unormal leverfunksjon, økt antall av en type hvite blodceller, f.eks. eosinofili)

Bivirkninger med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert kort tid etter mottak av Rienso:

- livstruende og dødelige allergiske reaksjoner (anafylaktisk/anafylaktoid hypersensitivitet)
- komplikasjoner i hjerte eller kretsløp (påvirker hjerte og blodkar), herunder hjerteinfarkt, stuvningssvikt, hjertebank, utvidede blodårer, endringer i puls inkludert svak/fraværende puls, hjerteslagene stanser, hjertet og åndedrettet stanser, blå misfarging av huden og/eller slimhinnene grunnet for lite oksygen i blodet (cyanose)
- besvimelse/tap av bevissthet/manglende respons
- plutselig opphovning i huden eller slimhinnene (angioødem), utslett
- pipende pust (bronkospasme), hoste, opphovning i øvre luftveier, pustevansker (endret pustefrekvens), åndenød
- irritasjon i svelget, tetthet i svelget, opphovnede lepper, opphovnet tunge
- misfarging på injeksjonsstedet, kløe og misfarging på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rienso

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP eller Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

Før injeksjonen blir hetteglassene undersøkt for tegn på skade eller forringelse av helsepersonellet som gir deg legemidlet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rienso

- Virkestoff er jern som ferumoksytol 30 mg/ml.
- 1 ml infusjonsvæske inneholder 30 mg jern som ferumoksytol.
- 17 ml infusjonsvæske inneholder 510 mg jern som ferumoksytol.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, polyglukosesorbitol-karboksymetyler (PSC), natriumhydroksid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Rienso ser ut og innholdet i pakningen

Rienso er en svart til rødbrun infusjonsvæske, oppløsning.

Rienso leveres i hetteglass inneholdende 17 ml.

Rienso er tilgjengelige i pakningsstørrelser på 1, 2, 6 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark
Tlf.: +45 4677 1111
Faks: +45 4675 6640

Tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell (se avsnitt 3):

Administrasjon av Rienso

Rienso må kun administreres når personell opplært til å vurdere og håndtere anafylaktiske reaksjoner er umiddelbart tilgjengelig.

Rienso skal administreres som en intravenøs infusjon i en ny eller eksisterende veneport.

Administrasjonen utføres som følger:

Hemodialysepasienter:

Doseringen skal starte når blodtrykket er stabilt og pasienten har gjennomgått dialysebehandling i minst én time.

For alle pasienter:

- Administrer Rienso som en infusjon som følger:
 - 510 mg (ett hetteglass) fortynnet i 50-250 ml steril 0,9 % natriumkloridoppløsning eller steril 5 % glukoseoppløsning, administrert i minst 15 minutter (konsentrasjon på 2-8 mg elementært jern per ml).
- Pasienter skal nøye overvåkes for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert overvåkning av blodtrykk og puls, under og i minst 30 minutter etter hver infusjon med Rienso. I tillegg skal pasienter plasseres i liggende eller delvis liggende stilling under og i minst 30 minutter etter hver infusjon.
- Administrer ett hetteglass som en infusjon. Det bør administreres enda et hetteglass med legemidlet som en infusjon to til åtte dager senere dersom det er indikert i preparatomtalen
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Uforlikeligheter

- Rienso skal ikke blandes med andre legemidler med unntak av infusjonsvæskene som nevnes under.
- Rienso skal kun blandes med steril natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller steril 5 % glukoseoppløsning opptil konsentrasjoner på 2–8 mg jern per ml.
- Ingen annen intravenøs oppløsning eller terapeutiske midler skal brukes.

Overdosering

- Overdose skal om nødvendig behandles med et jernchelaterende legemiddel. Se preparatomtalens pkt. 4.9 for ytterligere informasjon.

Stabilitet og oppbevaring

- Holdbarhetstid: 48 måneder.
- Holdbarhet etter første anbrudd og etter fortynning til infusjon:
Kjemisk og fysiologisk stabilitet er påvist ved bruk i 96 timer ved 25 °C.
- Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes omgående etter åpning eller etter fortynning. Hvis det ikke brukes omgående, er oppbevaringstidene og -forholdene etter anbrudd brukerens ansvar og skal ikke være lenger enn 4 timer ved 25 °C.
- Oppbevares i originalbeholderen for å beskytte mot lys. Må ikke fryses.

VEDLEGG IV

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR Å ANBEFALE ENDRING I
VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSENE**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for Rienso har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

Overfølsomhetsreaksjoner

Kumulativt er 21 tilfeller av overfølsomhet (8 alvorlige, 13 ikke-alvorlige) rapportert under kliniske studier. Kumulativt, fra utstedelsen av markedsføringstillatelsen frem til dato for låsing av bivirkningsdatabasen (Data Lock Point – DLP) for den gjeldende sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR), er det rapportert totalt 527 tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner etter markedsføring, hvorav over 50 % var alvorlige, deriblant livstruende allergiske reaksjoner (264 alvorlige, 263 ikke-alvorlige). Til sammen er 42 fatale tilfeller rapportert. 29 av disse var forbundet med overfølsomhetsreaksjoner. Innenfor begrensningene for rapportering etter markedsføring kan følgende rapporteringsrate beregnes: Fra og med 30. juni 2014 er den kumulative totale rapporteringsraten av overfølsomhet etter markedsføring basert på 2 g pr. person i året: $527/226,914 \times 100 = 0,20 \%$. I løpet av perioden dekt av denne PSUR-en er 45 nye tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner rapportert: 24 alvorlige, deriblant ett fatalt tilfelle allerede rapportert som sen informasjon i den forrige PSUR-en, og 21 ikke-alvorlige tilfeller.

Etter DLP for den gjeldende PSUR-en, er 6 ytterligere fatale tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner med ferumoksytol rapportert. To av disse rapportene ble inkludert av innehaveren av markedsføringstillatelsen som sen informasjon i denne PSUR-en. De ytterligere fire tilfellene ble rapportert etter at denne PSUR-en ble sendt inn for evaluering. Alle seks fatale overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert i USA og involverte eldre pasienter (> 65 år) med komorbiditeter. Én pasient hadde en anamnese med tidligere legemiddelallergi. I 5 av disse 6 tilfellene ble ferumoksytol administrert via i.v. injeksjon (enten rask eller langsom i.v. bolus), i det siste tilfellet er administrasjonsmåten ukjent.

Vær klar over at 28 av de 35 fatale tilfellene av overfølsomhetsreaksjoner forekom hos eldre pasienter (> 65 år). Det finnes ingen holdepunkter for at risikoen for overfølsomhetsreaksjoner er høyere hos eldre pasienter, men disse pasientene har generelt en høyere risiko for komplikasjoner.

Tatt i betraktning det kumulative antallet rapporterte tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner (alvorlige, ikke-alvorlige), deriblant 35 fatale tilfeller, overveide PRAC nye risikominimeringsaktiviteter i tillegg til de som allerede inngår i den forrige PSUR-en, og anbefalte at en advarsel om alvorlighetsgraden til utfallet av overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter over 65 år med komorbiditeter skal legges til i pkt. 4.4 i preparatomtalen.

Interferens med magnetisk resonansavbildning (MR)

Det foreligger hittil ingen spontane rapporter om MR-interferens etter markedsføring. Denne PSUR-en inneholder en ytterligere litteraturevaluering fra innehaveren av markedsføringstillatelsen som identifiserer 9 relevante publikasjoner om ferumoksytol og MR. Det er publisert fire kasusrapporter som beskriver de supraparamagnetiske effektene av ferumoksytol på MR-avbildning og fremhever hvor viktig det er at radiologer vet om en pasient nylig har fått ferumoksytol. Basert på et begrenset antall kasusrapporter ser det ut som om ferumoksytoles effekt på tolkning av MR-skanninger, grunnet dets unike krystalliske struktur, hovedsakelig registreres de første ukene etter administrasjon og, basert på dyredata, forsvant innen 3 måneder. Innehaveren av markedsføringen har imidlertid den oppfatning at den gjeldende europeiske preparatomtalen nøyaktig reflekterer den gjeldende litteraturen og gir relevant veiledning til leger i EU. Innehaveren av markedsføringstillatelsen erkjenner at Rostoker og Cohen anbefaler minst 6 måneder mellom den siste administrasjonen av ferumoksytol og en MRI-skanning, hvilket de baserer på studien med 6 friske forsøkspersoner publisert av Storey et al. Derfor foreslo innehaveren av markedsføringstillatelsen som en del av denne PSUR-en å endre den gjeldende advarselen i pkt. 4.4 i preparatomtalen for å reflektere at interferens med MR kan oppstå opptil 6 måneder etter administrasjon av ferumoksytol som ble godkjent av PRAC.

Derfor, i lys av tilgjengelige data angående overfølsomhetsreaksjoner og interferens med magnetisk resonanstomografi (MR), anså PRAC det nødvendig med endringer i produktinformasjonen.

CHMP er enig i de vitenskapelige konklusjonene nådd av PRAC.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for Rienso mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder virkestoffet ferumoksytol er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg