

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie gromadzenie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane. Patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rienso 30 mg/ml roztwór do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 30 mg żelaza w postaci ferumoksytolu.

Każda fiolka z 17 ml roztworu zawiera 510 mg żelaza w postaci ferumoksytolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór czarny do czerwonawobrzowego

Osmolalność: 270-330 mosm/kg

pH: 6,5 do 8,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rienso jest wskazany w dożylnym leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

Rozpoznanie niedoboru żelaza należy dokonać w oparciu o odpowiednie badania laboratoryjne (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Rienso należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji.

Pacjenci powinni być dokładnie obserwowani w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości, włącznie z monitorowaniem ciśnienia krwi i tętna podczas i przez co najmniej 30 minut po każdej infuzji produktu leczniczego Rienso. Ponadto podczas infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu pacjenci powinni znajdować się w pozycji leżącej lub półleżącej (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Przebieg leczenia

Zalecany cykl leczenia produktem Rienso zależy od stężenia hemoglobiny i masy ciała pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, jak przedstawiono to w Tabeli 1.

Każdą dawkę 510 mg należy podać w postaci infuzji dożylniej przez co najmniej 15 minut. U pacjentów otrzymujących dwie dawki, drugą infuzję dożylną 510 mg należy wykonać 2 do 8 dni później zgodnie z Tabelą 1.

Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Rienso

	Całkowita ilość produktu Rienso do podania mg żelaza (liczba fiolek)	
Hemoglobina	Masa ciała ≤ 50 kg	Masa ciała > 50 kg
> 10-12 g/dl	510 mg żelaza (1 fiołka)	2 × 510 mg żelaza (2 fiołki)
≤ 10 g/dl	2 × 510 mg żelaza (2 fiołki)	2 × 510 mg żelaza (2 fiołki)

Maksymalna dawka wynosi 1020 mg (2 fiołki). Nie wolno jednocześnie podawać dwóch dawek produktu leczniczego Rienso.

Produktu leczniczego Rienso nie należy podawać pacjentom, u których stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl, stopień wysycenia transferyny w surowicy (ang. TSAT) jest większy niż 50% lub stężenie ferrytyny wynosi ponad 800 ng/ml (patrz punkt 4.4).

Ponownej oceny pacjentów należy dokonać nie wcześniej niż jeden miesiąc po zakończeniu cyklu leczenia produktem Rienso. Taka ocena powinna obejmować badanie laboratoryjne parametrów hematologicznych i oznaczenie stężenia żelaza we krwi.

Ponowne leczenie

Aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny, ponowne leczenie produktem Rienso można zastosować po powtórny badaniu pacjenta i potwierdzeniu niedoboru żelaza. W celu leczenia podtrzymującego oraz monitorowania pacjenta należy postępować zgodnie z zaleceniami obowiązujących wytycznych (np. Europejskie zalecenia dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej; ang. *Revised European Best Practice Guidelines*).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rienso u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak jest dostępnych danych. Z tego powodu produktu leczniczego Rienso nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów – pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych hemodializie produkt leczniczy Rienso należy podawać po ustabilizowaniu się ciśnienia krwi i ukończeniu przez pacjenta co najmniej jednej godziny hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Rienso nie badano odrębnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenia kliniczne w tym zakresie są ograniczone do 8 pacjentów. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby żelazo podawane drogą parenteralną należy stosować wyłącznie po starannej ocenie stosunku ryzyka do korzyści. Nie zaleca się zmian dawkowania określonych w Tabeli 1.

Sposób podawania

Podanie dożylnie w postaci infuzji.

Produkt Rienso należy podawać w postaci infuzji w 50-250 ml jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu lub jałowego 5% roztworu glukozy przez co najmniej 15 minut (patrz punkty 6.3 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Rienso jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną, na produkt leczniczy Rienso lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- pacjenci z jakąkolwiek rozpoznaną alergią na leki w wywiadzie, włącznie z nadwrażliwością na inne podawane pozajelitowo preparaty żelaza;
- objawy przedawkowania żelaza;
- niedokrwistość, która nie jest wywołana niedoborem żelaza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Preparaty żelaza podawane pozajelitowo mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie i potencjalnie prowadzące do zgonu reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne. Reakcje nadwrażliwości zgłaszano także po pozajelitowym podaniu kompleksów żelaza w dawkach, po których wcześniej nie występowały zdarzenia niepożądane.

Ryzyko to jest większe u pacjentów z rozpoznanymi alergiami, w tym alergiami na leki, włącznie z pacjentami z wywiadem wskazującym na występowanie ciężkiej astmy, wyprysku lub innej alergii atopowej (patrz punkt 4.3).

Istnieje również podwyższone ryzyko reakcji nadwrażliwości na podawane pozajelitowo kompleksy żelaza u pacjentów z chorobami immunologicznymi lub zapalnymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów).

Produkt leczniczy Rienso należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenci powinni być dokładnie obserwowani w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości, włącznie z monitorowaniem ciśnienia krwi i tętna podczas i przez co najmniej 30 minut po każdej infuzji produktu leczniczego Rienso. Ponadto podczas infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu pacjenci powinni znajdować się w pozycji leżącej lub półleżącej.

Jeśli w trakcie podawania pojawią się reakcje nadwrażliwości lub oznaki nietolerancji, leczenie należy natychmiast przerwać. Dostępne musi być wyposażenie do resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz sprzęt do leczenia ostrych reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych, w tym roztwór adrenaliny do wstrzykiwań 1:1000. W razie potrzeby należy zastosować dodatkowe leczenie środkami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami.

W okresie po wprowadzeniu produktu Rienso do obrotu zaobserwowano reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu i prowadzące do zgonu. Obraz kliniczny obejmował reakcje typu anafilaktycznego w postaci zatrzymania akcji serca/zatrzymania krążenia i oddechu, klinicznie istotnego niedociśnienia tętniczego, omdlenia i braku reakcji pacjenta (patrz punkt 4.8).

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) oraz pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi, u których wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości, skutki mogą być poważniejsze.

Niedociśnienie tętnicze

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane związane z klinicznie istotnym niedociśnieniem tętniczym. Po podaniu produktu leczniczego Rienso może wystąpić niedociśnienie tętnicze z towarzyszącymi objawami nadwrażliwości lub bez nich (patrz punkt 4.8).

Po każdym podaniu produktu leczniczego Rienso pacjentów należy obserwować celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia tętniczego.

Przedawkowanie żelaza

Produktu leczniczego Rienso nie należy stosować u pacjentów z objawami przedawkowania żelaza. Produktu leczniczego Rienso nie wolno podawać pacjentom, jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl, stopień wysycenia transferyny w surowicy (TSAT) jest większy niż 50% lub stężenie ferrytyny wynosi ponad 800 ng/ml (patrz punkt 4.2).

Choroba immunologiczna lub zakażenie

Żelazo podawane drogą parenteralną należy stosować z zachowaniem ostrożności w przypadkach choroby immunologicznej bądź ostrego lub przewlekłego zakażenia. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Rienso pacjentom z obecną bakteriemią.

Ponowne leczenie / Długotrwałe stosowanie

Dostępna jest ograniczona liczba danych z badań klinicznych dotycząca ponownego leczenia produktem Rienso. Brak danych z badań klinicznych dotyczących powtarzanego długotrwałego stosowania. Informacje o doświadczeniu po wprowadzeniu do obrotu, patrz punkt 5.1.

Zawartość etanolu i sodu

Produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości etanolu (alkoholu) – poniżej 100 mg na fiolkę zawierającą 17 ml roztworu.

Zawartość sodu w produkcie leczniczym wynosi mniej niż 23 mg na fiolkę zawierającą 17 ml roztworu, tzn. lek zasadniczo jest „wolny od sodu”.

Obrazowanie rezonansem magnetycznym (ang. MR)

Podawanie produktu leczniczego Rienso może przejściowo wpływać na możliwości diagnostyczne badań obrazowych MR.

Planowane badania obrazowe MR należy przeprowadzić przed podaniem produktu leczniczego Rienso.

Wpływ produktu na badania obrazowe MR układu naczyniowego utrzymuje się około 1-2 dni, podczas gdy na diagnostyczne badania obrazowe tkanek produkt może wpływać nawet przez 6 miesięcy.

Obrazy MR kwalifikują się do wcześniejszej interpretacji przez osoby opisujące, które zostały powiadomione o niedawnym podaniu produktu leczniczego Rienso, lub przy zastosowaniu T1-zależnych lub PDW(ang. *proton density-weighted*) sekwencji impulsowych MR. Rienso nie będzie zakłócać wyników badań rentgenowskich, tomografii komputerowej (ang. CT), pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. PET), emisyjnej tomografii komputerowej pojedynczych fotonów (ang. SPECT), badań ultrasonograficznych ani badań medycyny nuklearnej.

Zakłócenia badań serologicznych

W ciągu 24 godzin po podaniu produktu leczniczego Rienso oznaczenia laboratoryjne mogą wskazywać zawyżone wartości żelaza w surowicy i żelaza związanego z transferyną, z uwagi na uwzględnienie w pomiarach również kompleksu żelaza pochodzącego z produktu leczniczego Rienso.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lekowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich preparatów żelaza podawanych parenteralnie, następuje zmniejszenie wchłaniania żelaza przyjmowanego jednocześnie drogą doustną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i ciąża

Brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych produktu leczniczego Rienso u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Przed zastosowaniem w okresie ciąży konieczne jest wnikliwe rozważenie bilansu korzyści i

zagrożeń. Nie należy stosować produktu Rienso w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość z niedoboru żelaza występującą w pierwszym trymestrze ciąży można w wielu przypadkach leczyć doustnymi preparatami żelaza. Leczenie produktem Rienso należy ograniczyć do drugiego lub trzeciego trymestru, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Produkt leczniczy Rienso nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiedniej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Rienso przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie produktu leczniczego Rienso do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Rienso, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

U dorosłych szczurów nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność lub ogólne zdolności rozrodcze (patrz punkt 5.3). W badaniu dotyczącym rozwoju okresie przed- i pourodzeniowym przeprowadzonym na szczurach stwierdzono niekorzystny wpływ na dojrzewanie płciowe i zdolność do posiadania potomstwa w pokoleniu F1 (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rienso wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia po podaniu produktu leczniczego Rienso takich objawów, jak zawroty głowy, splątanie lub uczucie oszołomienia, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do chwili ustąpienia objawów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych z udziałem 1562 pacjentów z PChN działania niepożądane wystąpiły u 7,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rienso, z których 0,2% uznano za ciężkie.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony układu pokarmowego (biegunka, zaparcie, nudności i wymioty), ból głowy, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze; wszystkie spośród tych objawów wystąpiły u mniej niż 2,5% pacjentów. Ciężkie reakcje nadwrażliwości lub niedociśnienia tętniczego były niezbyt częste (mniej niż 1 przypadek na 100 pacjentów) i zgłaszano je u 0,2% (3/1562) pacjentów z PChN, którzy otrzymywali produkt leczniczy Rienso w trakcie badań klinicznych. Jeden z tych trzech przypadków określono również jako reakcję rzekomoanafilaktyczną.

Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Tabela 2 przedstawia wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych, w których 1562 pacjentów z PChN otrzymało dwa wstrzyknięcia 510 mg produktu leczniczego Rienso w odstępie 2 do 8 dni, oraz zaobserwowane po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 2: Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTO ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	NIEZBYT CZĘSTO ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	RZADKO ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1\ 000$)	CZĘSTOŚĆ NIEZNANA (NIE MOŻE BYĆ OKREŚLONA NA PODSTAWIE DOSTĘPNYCH DANYCH)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Eozynofilia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, w tym anafilaksja*		Zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne / rzekomoanafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Obniżone łaknienie Nasilone łaknienie	Odwodnienie Dna moczanowa Hiperkaliemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ból głowy Senność Uczucie pieczenia	Parestezje	Omdlenie Brak reakcji Utrata przytomności
Zaburzenia oka			Nasilone łzawienie Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca				Tachykardia/Arytmia Zatrzymanie akcji serca Zatrzymanie krążenia i oddechu Zawał mięśnia sercowego Sinica Zastoinowa niewydolność serca

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTO ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	NIEZBYT CZĘSTO ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	RZADKO ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1\ 000$)	CZĘSTOŚĆ NIEZNANA (NIE MOŻE BYĆ OKREŚLONA NA PODSTAWIE DOSTĘPNYCH DANYCH)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze (niedociśnienie tętnicze, spadek ciśnienia krwi) Zaczerwienienie twarzy (zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca) Nadciśnienie tętnicze (nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie złośliwe)		Rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Krwawienie z nosa	Skurcz oskrzeli Kaszel Hiperwentylacja Hipoksja Obrzęk krtani Obrzęk gardła Zatrzymanie oddechu Niewydolność oddechowa Podrażnienie gardła Ucisk w gardle Świszczący oddech
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Zaparcie Nudności Ból brzucha (wzdęcia brzucha, ból w nadbrzuszu, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu) Wymioty Zmiana zabarwienia stolca	Suchość w jamie ustnej Niestrawność Ból języka	Obrzęk warg Obrzęk języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTO (≥ 1/100 do < 1/10)	NIEZBYT CZĘSTO (≥ 1/1 000 do < 1/100)	RZADKO (≥ 1/10 000 do 1/1 000)	CZĘSTOŚĆ NIEZNANA (NIE MOŻE BYĆ OKREŚLONA NA PODSTAWIE DOSTĘPNYCH DANYCH)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka (wysypka, uogólniona wysypka, wysypka ze świądem, pokrzywka) Świąd (uogólniony świąd) Wybroczyny Potliwość(nadmierna potliwość, pocenie się w nocy) Przebarwienia skóry Reakcja skórna		Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Sztywność mięśniowo-szkieletowa (ból stawów, ból mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa) Ból pleców Skurcze mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania (zasinienie, ból, reakcja, obrzęk, uczucie ciepła, krwawienie, podrażnienie, wysypka w miejscu infuzji/wstrzyknięcia)	Zmęczenie (astenia, zmęczenie) Ból w klatce piersiowej(uczucie dyskomfortu klatki piersiowej, ból w klatce piersiowej) Dreszcze Gorączka(uczucie gorąca, gorączka)		Przebarwienie w miejscu podania Świąd w miejscu podania
Badania diagnostyczne		Podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy	Obniżone stężenie glukozy we krwi	Brak tętna Zmniejszenie wysycenia tlenem
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Słuczenie		

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i występujące u ≥2 pacjentów leczonych produktem leczniczym Rienso obejmowały: niedociśnienie tętnicze, obrzęk w miejscu podania, podwyższone poziomy stężenia ferrytyny w surowicy, ból w klatce piersiowej, biegunkę, zawroty głowy, wybroczyny, świąd, przewlekłą niewydolność nerek i pokrzywkę.

*W okresie po wprowadzeniu produktu Rienso do obrotu zaobserwowano reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu i prowadzące do zgonu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Rienso u ludzi. Po wprowadzeniu do obrotu u kilku pacjentów przedawkowano produkt leczniczy Rienso w granicach od 1 g w 1 dniu do 2,5 g w ciągu 21 dni. Zaobserwowano tylko jeden przypadek niewielkiej wysypki. Podanie zbyt dużej dawki produktu leczniczego Rienso może skutkować odkładaniem się żelaza w miejscach jego magazynowania, potencjalnie prowadząc do hemosyderozy.

Okresowa kontrola parametrów laboratoryjnych magazynowania żelaza, takich jak stężenie ferrytyny w surowicy krwi i wysycenie transferyny, umożliwia rozpoznanie odkładania się żelaza w organizmie. Należy jednak zachować ostrożność podczas interpretacji stężeń żelaza w surowicy krwi w ciągu 24 godzin po podaniu produktu leczniczego Rienso, ponieważ oznaczenia laboratoryjne mogą wskazywać zawyżone stężenie żelaza w surowicy i żelaza związanego z transferyną, gdyż uwzględniają w pomiarze żelazo pochodzące z produktu leczniczego Rienso. Należy zapoznać się z punktem 4.4 dotyczącym przedawkowania żelaza i wytycznymi w zakresie dawkowania podanymi w punkcie 4.2.

Przedawkowanie należy leczyć, jeśli to konieczne, podając czynnik chelatujący żelazo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania

Rienso jest koloidalnym kompleksem żelaza i węglowodanów. Zawiera cząstki tlenku żelaza z rdzeniem z tlenku żelaza w otoczce z karboksymetyloeteru poliglukozy-sorbitolu. Otoczka izoluje biologicznie czynne żelazo od składników osocza krwi do chwili, gdy kompleks żelaza i węglowodanów przeniknie do układu siateczkowo-śródbłonkowego makrofagów wątroby, śledziony i szpiku kostnego. Następnie żelazo jest uwalniane wewnątrz komórek z kompleksu żelaza i węglowodanów w obrębie pęcherzyków w makrofagach. W dalszej kolejności żelazo przenika do wewnątrzkomórkowego magazynu żelaza (np. ferrytyny) lub jest przekazywane do transferyny w osoczu celem transportu do erytroidalnych komórek prekursorowych i włączenia do hemoglobiny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Rienso (w skumulowanej dawce 1,02 grama) w leczeniu niedoboru żelaza u pacjentów z PChN z niedokrwistością z niedoboru żelaza oceniono w trzech randomizowanych, otwartych, kontrolowanych badaniach klinicznych (badania 1, 2 i 3). W Tabeli 3 przedstawiono główne wyniki skuteczności w dniu 35 z fazy kontrolowanej każdego badania. Obejmują one wartość wyjściową i średnią zmianę do dnia 35 stężenia hemoglobiny (Hgb, g/dl), wysycenia transferyną (TSAT, %) i stężenia ferrytyny (ng/ml), jak również odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie stwierdzana na podstawie wyniku Hgb w dniu 35 (definiowany jako odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o co najmniej 1,0 g/dl) w każdej grupie leczenia w badaniach 1, 2 i 3.

Tabela 3: Podsumowanie punktów końcowych skuteczności w dniu 35 [w grupie zakwalifikowanej do badania(ang. *Intent to Treat Population, ITT*)]

Punkt końcowy	Badanie 1 PChN bez dializy		Badanie 2 PChN bez dializy		Badanie 3 PChN z hemodializą	
	Rienso n = 226	Żelazo podawane doustnie n = 77	Rienso n = 228	Żelazo podawane doustnie n = 76	Rienso n = 114	Żelazo podawane doustnie n = 116
Wyjściowe stężenie Hgb (średnia ± 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
Zmiana stężenia Hgb od wartości wyjściowej do dnia 35 (średnia ± 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
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie na podstawie wartości Hgb (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
Wyjściowa wartość TSAT (średnia ± 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
Zmiana TSAT od wartości wyjściowej do dnia 35 (średnia ± 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
Wyjściowe stężenie ferrytyny (średnia ± 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
Zmiana stężenia ferrytyny od wartości wyjściowej do dnia 35 (średnia ± 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 dla głównego punktu końcowego skuteczności

Hgb = hemoglobina; TSAT = wysycenie transferyną; SD = odchylenie standardowe

We wszystkich trzech badaniach pacjenci z PChN i niedokrwistością z niedoboru żelaza zostali zrandomizowani do leczenia produktem leczniczym Rienso lub żelazem podawanym doustnie. Rienso podawano w dwóch dożylnych wstrzyknięciach 510 mg (w odstępie 2 do 8 dni), a żelazo w postaci doustnej (fumarany żelaza) stosowano w całkowitej dawce dobowej 200 mg żelaza pierwiastkowego przez 21 dni. W ramach głównych wyników badania oceniono zmianę stężenia hemoglobiny od poziomu wyjściowego do dnia 35. Do badań 1 i 2 włączono pacjentów z PChN niezależną od dializowania, a do badania 3 – chorych poddawanych hemodializie.

W badaniu 1, średnia wieku pacjentów wynosiła 66 lat (zakres: 23 do 95 lat); 60% pacjentów stanowiły kobiety; 65% pacjentów było rasy białej, 32% rasy czarnej, a 2% innego pochodzenia rasowego. W grupach otrzymujących Rienso i żelazo w postaci doustnej, odpowiednio 42% i 44% pacjentów otrzymywało na początku badania środki stymulujące erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents, ESA*).

W badaniu 2, średnia wieku pacjentów wynosiła 65 lat (zakres: 31 do 96 lat); 61% pacjentów stanowiły kobiety; 58% pacjentów było rasy białej, 35% rasy czarnej, a 7% innego pochodzenia rasowego. W grupach otrzymujących Rienso i żelazo w postaci doustnej, odpowiednio 36% i 43% pacjentów otrzymywało na początku badania ESA.

W badaniu 3, średnia wieku pacjentów wynosiła 60 lat (zakres: 24 do 87 lat); 43% pacjentów stanowiły kobiety; 34% pacjentów było rasy białej, 59% rasy czarnej, a 7% innego pochodzenia rasowego. Wszyscy pacjenci otrzymywali ESA na początku badania.

Po zakończeniu fazy kontrolnej w każdym z badań Fazy 3 pacjenci, u których występował niedobór żelaza i niedokrwistość, mogli opcjonalnie otrzymać ponowne leczenie w postaci dwóch dodatkowych wstrzyknień dożylnych 510 mg produktu leczniczego Rienso, osiągając całkowitą łączną dawkę 2,04 g. Ogółem 69 pacjentów otrzymało całkowitą łączną dawkę 2,04 g. Działania niepożądane po ponownym podaniu produktu leczniczego Rienso, były podobne pod względem charakteru i częstości do zaobserwowanych po pierwszych dwóch wstrzyknięciach dożylnych.

W kontrolowanym placebo, naprzemiennym badaniu, 713 pacjentów z PChN otrzymało pojedynczą dawkę 510 mg produktu leczniczego Rienso i placebo. Działania niepożądane zgłaszane u tych pacjentów, były podobne pod względem charakteru i częstości do tych obserwowanych w innych badaniach klinicznych.

Dane z ośrodków dializacyjnych w Stanach Zjednoczonych po wprowadzeniu leku do obrotu

Retrospektywne dane obserwacyjne z trzech dużych ośrodków hemodializacyjnych w USA w okresie 1 roku obejmowały leczenie ponad 8 600 pacjentów z podaniem przeszło 33 300 dawek produktu leczniczego Rienso; prawie 50% chorych otrzymało ponownie 4 lub więcej dawek. Średnie stężenie hemoglobiny wzrosło (0,5-0,9 g/dl) po leczeniu i ustabilizowało się w zakresie 11-11,7 g/dl w okresie 10 miesięcy po podaniu dawek. Nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania po ponownym podaniu leku.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Rienso w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystykę farmakokinetyczną (ang. PK) produktu leczniczego Rienso zbadano u zdrowych osób i u poddawanych hemodializie pacjentów z PChN w stadium 5D. Produkt leczniczy Rienso wykazywał zależną od dawki, ograniczoną przez pojemność eliminację z osocza, z okresem półtrwania wynoszącym u ludzi około 16 godzin. Klirens (ang. CL) zmniejszał się wraz ze zwiększaniem dawek produktu leczniczego Rienso. Objętość dystrybucji (ang. Vd) odpowiadała objętości osocza krwi, a wartości średniego maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu (C_{max}) i końcowego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) wzrastały wraz z dawką. Szacowane wartości CL i Vd po podaniu dożylnym dwóch dawek 510 mg produktu leczniczego Rienso w ciągu 24 godzin wynosiły odpowiednio 69,1 ml/godz. i 3,3 l. Wartości C_{max} i czasu maksymalnego stężenia (t_{max}) wynosiły odpowiednio 206 µg/ml i 0,32 godz. Szybkość infuzji nie miała wpływu na parametry PK produktu leczniczego Rienso. Nie zaobserwowano różnic parametrów PK produktu leczniczego Rienso ze względu na płeć pacjentów. Rienso nie jest usuwany z ustroju poprzez hemodializę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, lokalnej tolerancji oraz immunotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W trwającym 4 tygodnie badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, w 26 tygodniu po powrocie do zdrowia u samic obserwowano zmiany wątrobowe (krwotok ogniskowy lub wielogniskowy, martwicze pęcherze krwotoczne, przewlekłe zapalenie, i (lub) przerost dróg żółciowych) [łączne HED dawek zgrupowanych porównując do bezpieczeństwa wielokrotności 5,1 i 10,5 skumulowanej dawki leczniczej stosowanej u ludzi (2 x 510 mg Fe) u osoby ważącej 60 kg]. Takich efektów nie obserwowano u samców zwierząt w tym badaniu ani w trwającym 13 tygodni badaniu toksyczności po

podaniu wielokrotnym u szczurów (bez powrotu do zdrowia). Jak wynika z badań klinicznych, nie ma dowodów, że efekty widoczne u samic szczurów, są istotne dla ludzi.

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego produktu leczniczego Rienso.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność lub ogólne zdolności rozrodcze u szczurów po dożylnym podaniu produktu leczniczego Rienso w dawkach do 18 mg Fe/kg mc./dobę (odpowiednik dawki u ludzi (ang. *Human Equivalent Dose*, HED) wynoszącej 2,9 mg Fe/kg mc./dobę).

Podawanie produktu leczniczego Rienso w trakcie organogenezy u szczurów w dawkach toksycznych dla matki wynoszących 100 mg Fe/kg mc./dobę powodowało zmniejszenie masy ciała płodu.

U królików podawanie produktu leczniczego Rienso w trakcie organogenezy w dużej dawce 45,3 mg Fe/kg mc./dobę przez 14 dni (HED wynoszącej 14,6 mg Fe/kg mc./dobę) wywoływało zmniejszenie masy ciała płodu oraz wady rozwojowe zewnętrzne i (lub) tkanek miękkich (nieprawidłowo zrotowane lub zgięte przednie kończyny i nieprawidłowo zrotowane tylne kończyny, wewnętrzne wodogłowie, bezmózgowie, rozszczep podniebienia i mikroglosję). Dawka ta wywołała minimalną toksyczność u matki.

W badaniu dotyczącym rozwoju w okresie przed- i pourodzeniowym szczurów, dojrzewanie płciowe było opóźnione u potomstwa płci męskiej przy stosowaniu dużej dawki 60 mg Fe/kg mc./dobę (HED wynoszącej 9,7 mg Fe/kg mc./dobę). U potomstwa płci żeńskiej w grupach otrzymujących średnią i dużą dawkę, odpowiednio 30 mg Fe/kg mc./dobę i 60 mg Fe/kg mc./dobę (HED wynoszącej odpowiednio 4,8 mg Fe/kg mc./dobę i 9,7 mg Fe/kg mc./dobę), dojrzewanie płciowe było opóźnione, a u niektórych samic zaobserwowano przerwanie cyklu rujowego. Zdolność do wydawania potomstwa (zdolność rozrodcza) była ograniczona u samców otrzymujących duże dawki i samic otrzymujących średnie i duże dawki, niezależnie od tego, czy samce F1 parzyły się z samicami F1, czy też samce F1 parzyły się z nieotrzymującymi leku samicami i na odwrót.

W badaniu laktacji u szczurów stwierdzono minimalne przenikanie produktu leczniczego Rienso lub pochodzącej z niego radioaktywności do mleka po pojedynczym podaniu dożylnym około 100 mg Fe/kg mc. (HED wynoszącej 16,1 mg Fe/kg mc., około dwukrotność zalecanej dawki u ludzi 510 mg w oparciu o wartość mg/m^2) produktu nieznakowanego, znakowanego radioizotopem ^{59}Fe lub znakowanego radioizotopem ^{14}C karmiącym samicom szczurów 10-11 dni po porodzie. Przenikanie produktu osiągało wartość szczytową 8 do 24 godzin po podaniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloeter poliglukozo-sorbitolu (PSC)

Mannitol

Woda do wstrzykiwań

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

48 miesięcy.

Okres ważności po pierwszym otwarciu i po rozcieńczeniu do infuzji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia roztworu przez 96 godzin w temperaturze 25°C.

Ze względu na zachowanie czystości mikrobiologicznej, produkt należy użyć niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie użyty niezwłocznie, zapewnienie odpowiednich okresów i warunków przechowywania przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek, jednakże taki okres przechowywania nie powinien przekraczać 4 godzin w temperaturze 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt Rienso wolno rozcieńczać tylko jałowym 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu lub jałowym 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 2-8 mg żelaza na ml.

Nie stosować innych roztworów dożylnych ani środków leczniczych. Instrukcja rozcieńczenia podana jest w punkcie 4.2.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

17 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy chlorobutyłowej) i aluminiowym kapslem zaciskany.

Produkt leczniczy dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 6 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podawanie produktu leczniczego Rienso

Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przed podaniem należy obejrzeć fiolki, aby upewnić się, że nie zawierają osadu ani nie są uszkodzone.

Rienso należy podawać w postaci infuzji dożylniej do nowego lub dotychczasowego miejsca dostępu.

Podawanie produktu leczniczego powinno odbywać się w następujący sposób:

Pacjenci poddawani hemodializie:

Dawkowanie należy rozpocząć, gdy ciśnienie krwi ustabilizuje się, a pacjent ukończy co najmniej jedną godzinę hemodializy.

Dotyczy wszystkich pacjentów:

- Podawać produkt Rienso w postaci infuzji w następujący sposób:
 - 510 mg (jedna fiołka) rozcieńczona w 50-250 ml jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu lub jałowego 5% roztworu glukozy, podawana przez co najmniej 15 minut (stężenie 2-8 mg żelaza na ml).
- Pacjenci powinni być dokładnie obserwowani w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości, włącznie z monitorowaniem ciśnienia krwi i tętna podczas i przez co najmniej 30 minut po każdej infuzji produktu leczniczego Rienso. Ponadto podczas infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu pacjenci powinni znajdować się w pozycji leżącej lub półleżącej.
- Podać w infuzji pojedynczą fiolkę. Drugą fiolkę produktu należy podać w postaci infuzji po dwóch do ośmiu dniach, jeśli będzie to wskazane.

- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez własnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Takeda Italia S.p.A.

Via Crosa 86

28065 Cerano (NO)

Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rienso w jakimkolwiek państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi zgodzić się co do treści i formy programów edukacyjnych, włączając w to media komunikacyjne, zasady dystrybucji, oraz wszelkie inne aspekty programu, z władzami krajowymi.

Program edukacyjny ma na celu przedstawienie zagrożeń i ostrzeżeń na temat reakcji nadwrażliwości i monitorowania pacjentów w trakcie i po podaniu produktu leczniczego.

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Rienso jest wprowadzony do obrotu, personel medyczny oraz pacjenci / opiekunowie,

którzy mają stosować produkt leczniczy Rienso będą mieli dostęp do / otrzymają następujący pakiet edukacyjny:

- listę kontrolną dla personelu medycznego;
- kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

Lista kontrolna dla personelu medycznego powinna zawierać następujące informacje:

- Lista kontrolna powinna zawierać pola wyboru w celu zaznaczenia i odnotowania następujących kwestii:
 - potwierdzenie odpowiednich ustawień (dostęp do sprzętu do resuscytacji w sytuacjach awaryjnych) przed podaniem ferumoksytolu;
 - kwalifikacje pacjenta;
 - przeciwwskazania do stosowania i ostrzeżenia;
 - czas trwania podawania leku;
 - pólzająca pozycja podczas podawania;
 - okres monitorowania pacjentów po podaniu.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące informacje kluczowe:

- Informacje związane ze zwiększonym ryzykiem występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków śmiertelnych: przeciwwskazania, specjalne populacje pacjentów (np kobiety w ciąży, osoby w podeszłym wieku), ostrzeżenia, objawy reakcji nadwrażliwości, monitorowanie przez personel medyczny przez 30 minut po podaniu, ostrzeżenie dotyczące późnego pojawienia się reakcji nadwrażliwości.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Warunek	Data
Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu (PASS) w celu dokładniejszego scharakteryzowania problemów dotyczących bezpieczeństwa związanych z reakcjami nadwrażliwości. Badanie to musi być także uwzględnione w zaktualizowanym przedłożonym RMP. Ostateczna data złożenia raportu końcowego z badania:	31 lipca 2016 r.
Podmioty odpowiedzialne powinny przeprowadzić badanie mechanizmu nadwrażliwości związanej z narażeniem na ferumoksytol, zgodnie z protokołem uzgodnionym przez CHMP. Ostateczna data złożenia raportu końcowego z badania:	31 października 2016 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia niedopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Oznakowanie pudełka (opakowanie zawierające 1, 2, 6 lub 10 fiolek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rienso 30 mg/ml roztwór do infuzji
Żelazo w postaci ferumoksytolu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml zawiera 30 mg żelaza.
510 mg żelaza/17 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Karboksymetyloeter poliglukozy-sorbitolu (PSC)
Mannitol
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
1 fiołka
2 fiołki
6 fiołek
10 fiołek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do podania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Oznakowanie fiołki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rienso 30 mg/ml roztwór do infuzji
Żelazo w postaci ferumoksytolu
Wyłącznie do podania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

510 mg/17 ml

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nie dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rienso 30 mg/ml roztwór do infuzji

Żelazo w postaci ferumoksytolu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie gromadzenie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - Patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rienso i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rienso
3. Jak stosować Rienso
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Rienso
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rienso i w jakim celu się go stosuje

Rienso to preparat żelaza, zawierający jako substancję czynną ferumoksytol, podawany dożylnie w infuzji (kroplówce). Lek stosuje się w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza, będącej skutkiem braku zapasów żelaza w organizmie, u osób dorosłych z osłabioną czynnością nerek.

Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym do wytwarzania hemoglobiny, której cząsteczki zawarte w krwinkach czerwonych, umożliwiają przenoszenie tlenu w całym organizmie. W razie wystąpienia niedoboru żelaza w organizmie niemożliwe jest tworzenie się hemoglobiny, co prowadzi do niedokrwistości (zbyt mała zawartość hemoglobiny).

Celem terapii lekiem Rienso jest uzupełnienie zapasów żelaza w organizmie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rienso

Przed przepisaniem leku Rienso lekarz wykona badanie krwi w celu upewnienia się, że pacjent ma niedokrwistość z niedoboru żelaza.

Kiedy nie stosować leku Rienso:

- jeśli pacjent jest uczulony (nadwrażliwy) na produkt lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości reakcje alergiczne na jakikolwiek lek lub ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwość) na inne podawane we wstrzyknięciach preparaty żelaza;
- jeśli u pacjenta występuje podwyższone stężenie żelaza (zbyt duża ilość żelaza w organizmie);
- jeśli niedokrwistość pacjenta nie jest spowodowana niedoborem żelaza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rienso należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:

- jeśli u pacjenta stwierdzono w wywiadzie uczulenie na leki;
- jeśli u pacjenta występuje toczeń rumieniowaty układowy;
- jeśli pacjent ma reumatoidalne zapalenie stawów;
- jeśli u pacjenta występuje astma, wyprysk lub inna alergologia atopowa;
- jeśli pacjent ma zaburzenia wątroby;
- jeśli pacjent ma zaburzenia układu odpornościowego;
- jeśli pacjent ma zakażenia, w tym infekcje obejmujące krwiobieg;
- jeśli u pacjenta zaplanowano badanie obrazowe rezonansem magnetycznym (badanie MRI), ponieważ lek ten może zakłócać interpretację wyników badania. Z tego samego powodu należy również porozmawiać z lekarzem lub technikiem radiologiem, jeśli w ciągu ostatnich 6 miesięcy podawano pacjentowi lek Rienso a data badania MRI została wyznaczona na ten okres.

Rienso może wpływać na interpretację wyników badań stężenia żelaza we krwi.

Dzieci i młodzież

Leku Rienso nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Inne leki i Rienso

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża

Nie prowadzono badań leku Rienso u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie. Leku Rienso nie powinny otrzymywać kobiety w ciąży.

W okresie ciąży, gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję w okresie leczenia.

W razie zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy zwrócić się po poradę do lekarza.

W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia, należy zasięgnąć porady lekarza, który zdecyduje, czy należy kontynuować stosowanie leku.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy substancja czynna zawarta w tym leku może przenikać do mleka kobiecego. W przypadku karmienia piersią należy zwrócić się do lekarza o poradę przed zastosowaniem leku Rienso.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych osób po otrzymaniu leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, splątanie lub oszołomienie. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów, ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

Rienso zawiera etanol i sól.

Lek zawiera niewielkie ilości etanolu (alkoholu) – poniżej 100 mg na fiolkę zawierającą 17 ml roztworu.

Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu na fiolkę zawierającą 17 ml roztworu, tzn. lek zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Rienso

Lekarz, w oparciu o masę ciała pacjenta i wyniki badań krwi zdecyduje, ile leku Rienso należy podać. Leczenie, jakie otrzyma pacjent, to 1 lub 2 fiolki leku Rienso (510 mg każda) podane w postaci infuzji, a każda dawka zostanie podana w infuzji do żyły. U pacjentów otrzymujących dwie fiolki, druga zostanie podana w infuzji dwa do ośmiu dni po pierwszej infuzji. Lekarz zdecyduje, czy wymagane są dodatkowe dawki leku Rienso i przez jaki czas. Lekarz będzie również kontrolował wyniki badań krwi, aby nie dopuścić do odkładania się żelaza w organizmie.

Lekarz lub pielęgniarka podadzą lek Rienso poprzez infuzję dożylną. Pacjent będzie znajdował się w pozycji leżącej, a jego ciśnienie krwi i tętno będą monitorowane. Lek Rienso będzie podawany w warunkach umożliwiających natychmiastowe, odpowiednie leczenie ewentualnej reakcji alergicznej.

Pacjent będzie dokładnie obserwowany przez lekarza lub pielęgniarkę podczas każdej infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu. Jeżeli pacjent poczuje się źle, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Lekarz lub pielęgniarka może zdecydować o przerwaniu infuzji.

Pacjenci poddawani hemodializie mogą otrzymać Rienso w postaci infuzji trwającej 15 minut w trakcie dializy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rienso

Przedawkowanie może spowodować odkładanie się żelaza w organizmie pacjenta. Lekarz będzie sprawdzał stężenie żelaza, aby nie dopuścić do odkładania się żelaza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane:

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli podczas lub wkrótce po zastosowaniu leczenia wystąpią którekolwiek z poniższych objawów lub oznak wskazujących na **ciężkie działania niepożądane:**

wysypka, świąd, zawroty głowy (nagłe), uczucie oszołomienia, obrzęki (nasilające się), trudności z oddychaniem, świszczący oddech lub inne problemy, jakie mogą wystąpić.

U niektórych pacjentów niskie ciśnienie krwi lub reakcje alergiczne (zwane również reakcjami anafilaktycznymi) mogą być ciężkie lub zagrażać życiu. Reakcje takie mogą wiązać się z powikłaniami ze strony serca i krążenia, utratą przytomności, i mogą też doprowadzić do zgonu.

Lekarze wiedzą o tych możliwych działaniach niepożądanych i będą obserwować pacjenta w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po infuzji leku, oraz zapewnią dostępność leczenia doraźnego, jeśli będzie konieczne. Jeśli pacjent jest w wieku powyżej 65 lat, albo ma dodatkowo chorobę wątroby lub serca, ryzyko poważnych konsekwencji, w tym zgonu, może być wyższe w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Inne działania niepożądane, o których należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli będą ciężkie:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów):

- krwawienie, obrzęk, siniaki, ból, wysypka, podrażnienie lub uczucie ciepła w miejscu infuzji/wstrzyknięcia.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- zawroty głowy;
- niskie ciśnienie krwi;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- uczucie ospałości lub senności;
- zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca;
- uczucie gorąca, gorączka;

- potliwość (w tym pocenie się w nocy);
- dreszcze;
- wysokie ciśnienie krwi (nagłe zwiększenie ciśnienia krwi);
- wysypka skórna, świąd, ciemnienie skóry lub paznokci, siniaki, pokrzywka;
- uczucie pieczenia skóry;
- zadyszka;
- biegunka;
- zaparcia;
- ból/dyskomfort w żołądku;
- rozdęcie żołądka lub wzdęcia;
- nudności, wymioty;
- zmiana zabarwienia stolca;
- zaburzenia smaku;
- nasilone lub osłabione łaknienie;
- ból mięśni/stawów, osłabienie lub sztywność, skurcze mięśni;
- ból głowy;
- ból/dyskomfort w klatce piersiowej;
- ból pleców;
- zmiany wyników badań krwi (np. parametrów żelaza);
- reakcja uczuleniowa, w tym ciężka reakcja alergiczna (patrz punkt „Ciężkie działania niepożądane”).

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 pacjentów):

- uczucie pieczenia, klucia, drętwienia lub mrowienia skóry;
- odwodnienie;
- rozstrój żołądka/niestrawność;
- krwawienie z nosa;
- suchość w ustach;
- uczucie pieczenia lub mrowienia języka/jamy ustnej;
- nasilone łzawienie;
- niewyraźne widzenie;
- dna moczanowa;
- nieprawidłowe wyniki badań krwi (obniżone stężenie glukozy, podwyższone stężenie potasu, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększona liczba pewnego typu krwinek białych, tzw. eozynofilia).

Działania niepożądane o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poniższe poważne działania niepożądane zgłaszano wkrótce po podaniu leku Rienso:

- zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu reakcje alergiczne (nadwrażliwość anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna);
- powikłania sercowo-naczyniowe (dotyczące serca i naczyń krwionośnych), w tym zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zmiany tętna łącznie ze słabo wyczuwalnym tętnem lub jego brakiem, zatrzymanie akcji serca, zatrzymanie akcji serca i oddychania, sine zabarwienie skóry i (lub) błon śluzowych z powodu braku tlenu we krwi (sinica);
- omdlenie/utrata przytomności/brak reakcji;
- nagłe obrzmienie skóry lub błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), wysypka skórna;
- świszczący oddech (skurcz oskrzeli), kaszel, obrzęk górnych dróg oddechowych, trudności z oddychaniem (zmiana częstości oddechów), niezdolność do oddychania;
- podrażnienie gardła, ucisk w gardle, obrzęk warg, obrzęk języka;
- przebarwienie w miejscu podania, świąd i przebarwienie w miejscu podania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w

[załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Rienso

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Przed zastosowaniem osoba podająca lek powinna skontrolować fiolki by wykryć oznaki uszkodzenia lub pogorszenia jakości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Rienso

- Substancją czynną leku jest żelazo w postaci ferumoksytolu 30 mg/ml.
- 1 ml roztworu do infuzji zawiera 30 mg żelaza w postaci ferumoksytolu.
- 17 ml roztworu do infuzji zawiera 510 mg żelaza w postaci ferumoksytolu.
- Pozostałe składniki to: mannitol, karboksymetyloeter poliglukozy-sorbitolu (PSC), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rienso i co zawiera opakowanie

Lek Rienso jest roztworem do infuzji o barwie czarnej do czerwono-brązowej. Lek Rienso jest dostarczany w szklanych fiolkach zawierających 17 ml roztworu. Lek Rienso jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 6 lub 10 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania
tel.: +45 4677 1111
faks: +45 4675 6640

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia niedopuszczenie do obrotu

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego (patrz punkt 3):

Podawanie produktu leczniczego Rienso

Produkt leczniczy Rienso należy podawać wyłącznie w warunkach, w których możliwy jest natychmiastowy dostęp do personelu przeszkolonego w zakresie oceny i sposobu postępowania w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych. Rienso należy podawać w postaci infuzji dożylniej do nowego lub dotychczasowego miejsca dostępu.

Podawanie produktu leczniczego powinno odbywać się w następujący sposób:

Pacjenci poddawani hemodializie:

Dawkowanie należy rozpocząć, gdy ciśnienie krwi ustabilizuje się, a pacjent ukończy co najmniej jedną godzinę hemodializy.

Dotyczy wszystkich pacjentów:

- Podawać produkt Rienso w postaci infuzji w następujący sposób:
 - 510 mg (jedna fiolka) rozcieńczona w 50-250 ml jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu lub jałowego 5% roztworu glukozy, podawana przez co najmniej 15 minut (stężenie 2-8 mg żelaza na ml).
- Pacjenci powinni być dokładnie obserwowani w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości, włącznie z monitorowaniem ciśnienia krwi i tętna podczas i przez co najmniej 30 minut po każdej infuzji produktu leczniczego Rienso. Ponadto podczas infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu pacjenci powinni znajdować się w pozycji leżącej lub półleżącej.
- Podać w infuzji pojedynczą fiolkę. Drugą fiolkę produktu należy podać w postaci infuzji po dwóch do ośmiu dniach, jeśli będzie to wskazane, zgodnie z ChPL.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Niezgodności

- Produktu Rienso nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych poniżej płynów infuzyjnych.
- Produkt Rienso należy rozcieńczać tylko jałowym 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu lub jałowym 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 2-8 mg żelaza na ml.
- Nie stosować innych roztworów dożylnych ani środków leczniczych.

Przedawkowanie

- Przedawkowanie należy leczyć, jeśli to konieczne, podając czynnik chelatujący żelazo. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 4.9 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Stabilność i przechowywanie

- Okres ważności – 48 miesięcy.
- Okres ważności po pierwszym otwarciu i po pierwszym rozcieńczeniu do infuzji: Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia roztworu przez 96 godzin w temperaturze 25°C.
- Ze względu na zachowanie czystości mikrobiologicznej, lek należy użyć niezwłocznie po pierwszym otwarciu lub niezwłocznie po rozcieńczeniu. Jeśli lek nie zostanie użyty niezwłocznie, zapewnienie odpowiednich okresów i warunków przechowywania przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek, jednakże taki okres przechowywania nie powinien przekraczać 4 godzin w temperaturze 25°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji Rienso, CHMP doszedł do następujących wniosków naukowych:

Reakcje nadwrażliwości

Podczas badań klinicznych zgłoszono łącznie 21 przypadków reakcji nadwrażliwości (8 ciężkich, 13 innych niż ciężkie). Łącznie od momentu przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do zamknięcia okresu gromadzenia danych (ang. *data lock-point*, DLP) zawartych w aktualnym okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR) zgłoszono w sumie 527 przypadków reakcji nadwrażliwości po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, z czego ponad 50% stanowiły ciężkie, w tym zagrażające życiu przypadki reakcji nadwrażliwości (264 - ciężkie, 263 – inne niż ciężkie). W sumie odnotowano 42 przypadków śmiertelnych. 29 z nich związanych było z reakcjami nadwrażliwości. W ramach ograniczeń związanych ze sprawozdawczością po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu można obliczyć następujące wartości wskaźnika raportowania: na dzień 30 czerwca 2014 r. łączna całkowita wartość wskaźnika raportowania reakcji nadwrażliwości po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w oparciu o podawanie 2 g na osobę na rok, wynosi: $527/266,914 \times 100 = 0,20\%$. Podczas okresu obejmującego aktualny okresowy raport o bezpieczeństwie zgłoszono 45 nowych przypadków reakcji nadwrażliwości: 24 ciężkie, w tym jeden przypadek śmiertelny, który był już wcześniej zgłaszany w ramach poprzedniego okresowego raportu o bezpieczeństwie jako najbardziej zaktualizowane informacje, oraz 21 przypadków innych niż ciężkie.

Po zamknięciu okresu gromadzenia danych (ang. DLP) zawartych w aktualnym okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR) zgłoszono 6 dodatkowych przypadków śmiertelnych związanych z występowaniem reakcji nadwrażliwości na ferumoksytol. Dwa z tych zgłoszeń zostały podane przez podmiot odpowiedzialny jako najbardziej aktualne informacje w niniejszym okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR). Pozostałe cztery przypadki zgłoszono po złożeniu niniejszego raportu PSUR do oceny. Wszystkie sześć śmiertelnych przypadków związanych z występowaniem reakcji nadwrażliwości zgłoszono w Stanach Zjednoczonych. Wszystkie te przypadki obejmowały pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z chorobami współistniejącymi. W przypadku jednego pacjenta odnotowano nadwrażliwość na lek w wywiadzie. W 5 z 6 przypadków ferumoksytol podawany był poprzez wlew dożylny (jako wlew podawany szybko lub wolno), w ostatnim przypadku metoda podawania jest nieznaną.

Należy zauważyć, że 28 z 35 śmiertelnych przypadków reakcji nadwrażliwości wystąpiło u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat). Nie ma dowodów na to, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, jednakże u pacjentów tych występuje zwiększone ryzyko powikłań.

Biorąc pod uwagę łączną liczbę zgłoszonych przypadków nadwrażliwości (ciężkich, innych niż ciężkie), w tym 35 przypadków śmiertelnych, Komitet ds. Oceny Ryzyka (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) rozważył wdrożenie nowych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka oprócz tych już wdrożonych w ramach poprzedniego raportu PSUR i zalecił, aby do punktu 4.4 Charakterystyki produktu leczniczego dodać ostrzeżenie dotyczące ciężkości powikłań reakcji nadwrażliwości występujących u pacjentów powyżej 65. roku życia lub z chorobami współistniejącymi.

Zakłócenia obrazu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

Dotychczas nie otrzymano niezależnych zgłoszeń dotyczących zakłóceń obrazu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego. W ramach niniejszego raportu PSUR podmiot odpowiedzialny przedstawił dodatkową literaturę, która identyfikuje 9 publikacji dotyczących związku pomiędzy

ferumoksytolom i obrazowaniem metodą rezonansu magnetycznego. Opublikowano raporty przedstawiające cztery przypadki obserwacji klinicznej opisujące superparamagnetyczne właściwości ferumoksytolu podczas obrazowania metodą MR. W treści tych raportów podkreślono, jak istotna dla radiologów jest świadomość, że pacjent ostatnio otrzymywał ferumoksytol. Opierając się na ograniczonej liczbie raportów z obserwacji klinicznej można stwierdzić, że wpływ ferumoksytolu na interpretację wyników obrazowania metodą MR z powodu jego specyficznej struktury krystalicznej wydaje się być zauważalny głównie w kilku pierwszych tygodniach po podaniu leku, natomiast biorąc pod uwagę dane z obserwacji przeprowadzonych na zwierzętach, staje się nieistotny w ciągu 3 miesięcy. Według podmiotu odpowiedzialnego w aktualnej europejskiej Charakterystyce produktu leczniczego właściwie odzwierciedlono informacje zawarte w najnowszych publikacjach i przedstawiono odpowiednie wytyczne dla lekarzy z Unii Europejskiej. Podmiot odpowiedzialny potwierdza jednak, że Rostoker i Cohen zaleca odczekanie minimum 6 miesięcy od podania ostatniej dawki ferumoksytolu do chwili wykonania MRI. Zalecenie to oparte jest na badaniu przeprowadzonym z udziałem 6 zdrowych ochotników, opublikowanym przez Storey et al. W związku z tym podmiot odpowiedzialny proponuje, aby w ramach niniejszego raportu PSUR dokonać zmian w aktualnym ostrzeżeniu w punkcie 4.4 Charakterystyki produktu leczniczego w celu odzwierciedlenia informacji, że zakłócenia obrazu podczas obrazowania metodą rezonansu magnetycznego mogą wystąpić w terminie do 6 miesięcy po podaniu ferumoksytolu, co zostało uzgodnione z komitetem PRAC.

W związku z tym, w świetle dostępnych danych dotyczących reakcji nadwrażliwości oraz zakłóceń w interpretacji wyników badania MRI, komitet PRAC uznał, że zmiany w zakresie informacji na temat produktu leczniczego są uzasadnione.

CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi dokonanymi przez PRAC.

Podstawy zalecania zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących produktu leczniczego Rienso, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną ferumoksytol jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.