

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rienso 30 mg/ml solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 30 mg de ferro sob a forma de ferromoxitol.

Cada frasco para injetáveis de 17 ml de solução contém 510 mg de ferro sob a forma de ferromoxitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

Solução preta a castanho-avermelhada.

Osmolalidade: 270-330 mosm/kg

pH: 6,5 a 8,0

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rienso é indicado para o tratamento intravenoso da anemia por deficiência de ferro em doentes adultos com doença renal crónica (DRC).

O diagnóstico da deficiência de ferro deve basear-se em análises laboratoriais apropriadas (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

Rienso deve ser administrado apenas quando estão imediatamente disponíveis técnicos formados em avaliação e tratamento de reações anafiláticas, em instalações que seja assegurado todo o suporte para reanimação.

Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto ao aparecimento de possíveis sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade, incluindo a monitorização da tensão arterial e pulsação durante e por, pelo menos, 30 minutos após cada perfusão de Rienso. Além disso, os doentes devem ser colocados numa posição reclinada ou semi-reclinada durante a perfusão e durante, pelo menos, os 30 minutos seguintes (ver secção 4.4).

Posologia

Ciclo de tratamento

O ciclo de tratamento recomendado com Rienso baseia-se nos valores de hemoglobina e no peso corporal do doente antes do tratamento, conforme indicado na Tabela 1.

Cada dose de 510 mg é administrada sob a forma de uma perfusão intravenosa durante, pelo menos, 15 minutos. Nos doentes submetidos a duas doses, a segunda perfusão de 510 mg deve ser administrada 2 a 8 dias depois de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1: Tabela posológica recomendada para administração de Rienso

Hemoglobina	Quantidade total de Rienso a administrar mg de Ferro (número de frascos para injetáveis)	
	Peso corporal ≤ 50 kg	Peso corporal > 50 kg
> 10-12 g/dl	510 mg de ferro (1 frasco para injetáveis)	2 × 510 mg de ferro (2 frascos para injetáveis)
≤ 10 g/dl	2 × 510 mg de ferro (2 frascos para injetáveis)	2 × 510 mg de ferro (2 frascos para injetáveis)

A dose máxima é de 1020 mg (2 frascos para injetáveis) e as duas doses de Rienso não podem ser administradas simultaneamente.

Rienso não deve ser administrado em doentes que apresentem níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dl, saturação de transferrina sérica (TSAT) superior a 50% ou níveis de ferritina superiores a 800 ng/ml (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser reavaliados, pelo menos, um mês após a conclusão de um ciclo de tratamento com Rienso, devendo incluir análises laboratoriais de parâmetros hematológicos e dos níveis de ferro no sangue.

Recomeço do tratamento

De forma a manter o nível de hemoglobina pretendido, o recomeço do tratamento com Rienso pode ser administrado após a reavaliação do doente e confirmação da sua deficiência de ferro. Para a terapêutica de manutenção e monitorização do doente, devem ser consideradas as recomendações das normas orientadoras atuais (por exemplo, Normas Orientadoras Revistas das Melhores Práticas Europeias, *Revised European Best Practice Guidelines*).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Rienso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Rienso não deve ser administrado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 5.1).

População especial – doentes submetidos a hemodiálise

Nos doentes submetidos a hemodiálise, Rienso deve ser administrado assim que a tensão arterial esteja estabilizada e depois de o doente ter completado, pelo menos, uma hora de hemodiálise.

Insuficiência hepática

Rienso não foi especificamente estudado em doentes com insuficiência hepática; a experiência clínica é limitada a 8 doentes. Em doentes com insuficiência hepática, a administração parentérica de ferro apenas deve ser considerada após avaliação cuidadosa da relação risco/benefício. Não se recomenda qualquer alteração das doses referidas na Tabela 1.

Modo de administração

Via intravenosa por perfusão.

Rienso deve ser administrado sob a forma de perfusão em 50-250 ml de cloreto de sódio estéril a 0,9% ou de glucose estéril a 5% durante, pelo menos, 15 minutos (ver secções 6.3 e 6.6).

4.3 Contraindicações

A utilização de Rienso é contraindicada em casos de:

- Hipersensibilidade à substância ativa do Rienso ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com historial conhecido de alergia a fármacos incluindo hipersensibilidade a outros produtos de ferro administrados por via parentérica.
- Evidência de sobrecarga de ferro;
- Anemia não causada por deficiência de ferro.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

As preparações de ferro administradas por via parentérica podem causar reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilatóides graves e potencialmente fatais. Também foram notificadas reações de hipersensibilidade após administração prévia sem intercorrências, de complexos de ferro administrados por via parentérica.

O risco é maior em doentes com alergias conhecidas, incluindo alergias a fármacos, incluindo doentes com antecedentes de asma, eczema ou outra alergia atópica grave (ver secção 4.3).

Existe também um risco aumentado de reações de hipersensibilidade a complexos de ferro administrados por via parentérica em doentes com doenças imunes ou inflamatórias (p. ex., lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide).

Rienso deve ser administrado apenas quando estão imediatamente disponíveis técnicos formados em avaliação e tratamento de reações anafiláticas, em instalações que seja assegurado todo o suporte para reanimação. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto ao aparecimento de possíveis sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade, incluindo a monitorização da tensão arterial e pulsação durante e por, pelo menos, 30 minutos após cada perfusão de Rienso. Além disso, os doentes devem ser colocados numa posição reclinada ou semi-reclinada durante a perfusão e durante, pelo menos, os 30 minutos seguintes.

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade ou sinais de intolerância durante a administração, o tratamento deve ser interrompido de imediato. Devem estar disponíveis instalações e equipamento para reanimação cardiorrespiratória, bem como para tratar reações anafiláticas/anafilatóides agudas, incluindo uma solução injetável de adrenalina 1:1000. Deverá ser administrada terapêutica adicional com anti-histamínicos e/ou corticosteroides, conforme seja apropriado.

Foram observadas reações de hipersensibilidade fatais e de risco de vida com Rienso no panorama pós-comercialização. A apresentação clínica incluiu reações do tipo anafilático com paragem cardíaca/paragem cardiorespiratória, hipotensão clinicamente significativa, síncope e ausência de resposta (ver secção 4.8).

Os doentes idosos (> 65 anos de idade) ou os doentes com co-morbidades múltiplas que sofram uma reação de hipersensibilidade grave podem ter resultados mais graves.

Hipotensão

Foram relatadas reações adversas graves de hipotensão clinicamente significativa. A hipotensão pode ocorrer no seguimento da administração de Rienso com ou sem sinais paralelos de hipersensibilidade (ver secção 4.8).

Após cada administração de Rienso, os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de hipotensão.

Sobrecarga de ferro

Rienso não deve ser administrado em doentes com sobrecarga de ferro. Rienso não deve ser administrado em doentes que apresentem níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dl, saturação da transferrina sérica (TSAT) superior a 50% ou níveis de ferritina superiores a 800 ng/ml (ver secção 4.2).

Doença imunológica ou infeção

O ferro parentérico deve ser utilizado com precaução em casos de doença imunológica ou infeção aguda ou crónica. Não se recomenda a administração de Rienso em doentes com bacteriemia ativa.

Recomeço do tratamento / Utilização a longo prazo

Os dados disponíveis de estudos clínicos são limitados relativamente ao recomeço do tratamento com Rienso e não estão disponíveis dados de estudos clínicos em relação a utilização repetida a longo prazo. Para informações sobre a experiência pós-comercialização ver secção 5.1.

Conteúdo em etanol e sódio

Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool), menos de 100 mg por frasco para injetáveis de 17 ml.

Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por frasco para injetáveis de 17 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Imagiologia por ressonância magnética (RM)

A administração de Rienso pode afetar de forma transitória a capacidade de diagnóstico da imagiologia por RM.

Os estudos de imagiologia por RM previstos devem ser realizados antes da administração de Rienso.

O efeito sobre a imagiologia por RM vascular dura aproximadamente 1-2 dias, enquanto a imagiologia de diagnóstico de tecidos pode ser afetada por um período de 6 meses.

As imagens de RM devem ser interpretadas por radiologistas conhecedores da administração recente de Rienso ou através da utilização de sequências de impulsos de RM ponderada em T1 ou ponderada em densidade protónica.

Rienso não interfere com exames de raios X, tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de positrões (TEP), tomografia computadorizada de emissão de fotões por feixe único (SPECT), ultrassons ou medicina nuclear.

Interferência com análises serológicas

Nas 24 horas seguintes à administração de Rienso, as análises laboratoriais podem apresentar valores sobrestimados de ferro sérico e de ferro ligado à transferrina, devido a medirem também o ferro presente no complexo de Rienso.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Tal como se verifica com todas as preparações de ferro parentérico, a absorção de ferro oral é reduzida quando administrado concomitantemente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar e gravidez

Não existem ensaios clínicos adequados e bem-controlados de Rienso em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). É necessária uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco antes da utilização durante a gravidez e Rienso não deve ser utilizado durante a gravidez exceto quando for claramente necessário (ver secção 4.4).

A anemia ferropénica, que ocorre no primeiro trimestre de gravidez pode, em muitos casos, ser tratada com ferro oral. O tratamento com Rienso deve ser limitado ao segundo e terceiro trimestres, se se considerar que o benefício é superior ao potencial risco tanto para a mãe como para o feto.

A utilização de Rienso não é recomendada em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção adequada.

Amamentação

Desconhece-se se Rienso é excretado no leite materno humano. Os dados de farmacocinética disponíveis obtidos em animais revelaram que Rienso é excretado no leite materno (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes.

Deve ser tomada a decisão de interromper a amamentação ou de suspender a terapêutica com Rienso, tendo em consideração as vantagens da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Em ratos adultos, não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou desempenho reprodutivo geral (ver secção 5.3). Num estudo sobre o desenvolvimento pré-natal e pós-natal realizado com ratos, foram observados efeitos adversos sobre a maturação sexual e sobre a capacidade para produzir uma ninhada na geração F1 (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rienso sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. No caso de surgirem sintomas de tonturas, confusão ou vertigens após a administração de Rienso, os doentes não devem conduzir nem utilizar máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

Não foram realizados estudos relativamente aos efeitos de Rienso sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos envolvendo 1562 participantes com DRC, foram observadas reações adversas em 7,9% dos doentes tratados com Rienso, das quais 0,2% foram consideradas graves.

As reações adversas relatadas com maior frequência foram sintomas gastrointestinais (diarreia, obstipação, náuseas e vômitos), cefaleias, tonturas e hipotensão, ocorrendo todas em menos de 2,5% dos doentes. As reações graves de hipersensibilidade ou hipotensão foram pouco frequentes (menos de 1 caso em cada 100 doentes), tendo sido relatadas em 0,2% (3/1562) dos doentes com DRC tratados com Rienso durante os estudos clínicos. Um destes três casos foi também caracterizado por uma reação anafilactoide.

Lista tabelar de reações adversas

A Tabela 2 apresenta todas as experiências adversas observadas durante os estudos clínicos, nos quais 1562 participantes com DRC receberam duas injeções de 510 mg de Rienso, separadas por um intervalo de 2 a 8 dias e a experiência pós-comercialização.

Tabela 2: Reações adversas observadas durante estudos clínicos e na experiência pós-comercialização

CLASSES DE SISTEMAS DE ÓRGÃOS	FREQUENTES (≥1/100, <1/10)	POUCO FREQUENTES (≥1/1.000, <1/100)	RAROS (≥1/10.000, <1/1.000)	DESCONHECIDO (NÃO PODE SER CALCULADO A PARTIR DOS DADOS DISPONÍVEIS)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Eosinofilia	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade incluindo anafilaxia*		Reações anafiláticas/anafilactoides potencialmente fatais*
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite Aumento do apetite	Desidratação Gota Hipercaliemia	
Doenças do sistema nervoso		Tonturas Disgeusia Cefaleias Sonolência Sensação de ardor	Parestesia	Síncope Ausência de resposta Perda de consciência
Afeções oculares			Lacrimação aumentada Visão turva	
Cardiopatias				Taquicardia/Arritmia Paragem cardíaca Paragem cardiorrespiratória Enfarte do miocárdio Cianose Insuficiência cardíaca congestiva
Vasculopatias		Hipotensão (hipotensão, diminuição da pressão arterial) Rubor (rubor, afrontamentos) Hipertensão (hipertensão, hipertensão acelerada)		Vasodilatação
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Epistaxia	Broncospasmo Tosse Hiperventilação, Hipoxia Edema laríngeo Edema faríngeo Paragem respiratória Insuficiência respiratória Irritação da garganta

CLASSES DE SISTEMAS DE ÓRGÃOS	FREQUENTES (≥1/100, <1/10)	POUCO FREQUENTES (≥1/1.000, <1/100)	RAROS (≥1/10.000, <1/1.000)	DESCONHECIDO (NÃO PODE SER CALCULADO A PARTIR DOS DADOS DISPONÍVEIS)
				Sensação de aperto na garganta Pieira
Doenças gastrointestinais		Diarreia Obstipação Náuseas Dor abdominal (distensão abdominal, dor na região superior do abdômen, desconforto no estômago) Vômitos Descoloração das fezes	Boca seca Dispepsia Glossodinia	Inchaço dos lábios Inchaço da língua
Afeções hepatobiliares			Função hepática anormal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea (erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea pruriginosa, urticária) Prurido (prurido generalizado) Equimose Sudação (hiperidrose, suores noturnos) Hiperpigmentação cutânea Reação cutânea		Angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor ou rigidez muscular/das articulações (artralgia, mialgia, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética) Lombalgia Espasmos musculares		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de administração (hematoma, dor, reação, inchaço, sensação de calor, hemorragia, irritação, erupção cutânea no local de perfusão/administração)	Fadiga (astenia, fadiga) Dor torácica (desconforto torácico, dor torácica) Arrepios Febre (sensação de calor, pirexia)		Descoloração no local de injeção Prurido no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da ferritina sérica	Diminuição do nível de glucose no sangue	Ausência de pulsação Diminuição da saturação de oxigênio

CLASSES DE SISTEMAS DE ÓRGÃOS	FREQUENTES ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	POUCO FREQUENTES ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	RAROS ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	DESCONHECIDO (NÃO PODE SER CALCULADO A PARTIR DOS DADOS DISPONÍVEIS)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Contusão		

Descrição de reações adversas selecionadas

Em ensaios clínicos, as reações adversas que conduziram à descontinuação do tratamento e que ocorreram num número ≥ 2 doentes tratados com Rienso incluíram hipotensão, inchaço no local de perfusão, aumento dos níveis de ferritina sérica, dor torácica, diarreia, tonturas, equimose, prurido, insuficiência renal crónica e urticária.

* Foram observadas reações de hipersensibilidade fatais e de risco de vida com Rienso no panorama pós-comercialização (ver secções 4.3 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis de ensaios clínicos relativos à sobredosagem de Rienso em humanos. Durante a fase de pós-comercialização, vários doentes receberam uma sobredosagem de Rienso, variando de 1 g em 1 dia a 2,5 g durante 21 dias. Apenas foi observado um caso de erupção cutânea ligeira. A administração excessiva de Rienso pode conduzir à acumulação de ferro em locais de armazenamento, podendo, potencialmente, conduzir a hemossiderose.

A monitorização periódica de parâmetros laboratoriais relativos ao armazenamento de ferro, como os valores de ferritina sérica e de saturação da transferrina, permite identificar situações de acumulação de ferro. No entanto, deve tomar-se precaução na interpretação dos níveis de ferro no soro nas 24 horas seguintes à administração de Rienso, pois as análises laboratoriais podem sobrestimar os níveis de ferro no soro e de ferro ligado à transferrina, devido a medirem também o ferro presente no Rienso. Consultar a secção 4.4 relativa à sobrecarga de ferro e, para orientações posológicas, consultar a secção 4.2.

A sobredosagem deve ser tratada, se necessário, com um agente quelante do ferro.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Ainda não atribuído, código ATC: Ainda não atribuído

Mecanismo de ação

Rienso é um complexo coloidal de ferro-hidratos de carbono. Inclui partículas de óxido de ferro com núcleo de óxido de ferro envolvido por um invólucro de poliglicose sorbitol-carboximetiléter. O

invólucro isola o ferro bioativo dos componentes do plasma até o complexo de ferro-hidratos de carbono entrar nos macrófagos do sistema reticuloendotelial do fígado, baço e medula óssea. O ferro é então libertado intracelularmente do complexo de ferro-hidratos de carbono no interior das vesículas dos macrófagos. Em seguida, o ferro entra na reserva de armazenamento intracelular de ferro (p. ex., ferritina) ou é transferido para a transferrina no plasma, para ser transportado para as células precursoras eritróides, para incorporação na hemoglobina.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de Rienso (dose cumulativa de 1,02 gramas) para o tratamento de deficiência de ferro em doentes com DRC e ADF (anemia por deficiência de ferro), foram avaliadas em três estudos clínicos aleatorizados, abertos e controlados (estudos 1, 2 e 3). Os principais resultados de eficácia no Dia 35 da fase controlada de cada estudo são apresentados na Tabela 3. Esta inclui os valores no início e a alteração média até ao Dia 35 dos valores de hemoglobina (Hgb, g/dl), saturação da transferrina (TSAT, %) e ferritina (ng/ml), bem como a percentagem de doentes que foram respondedores em termos de hemoglobina (Hgb) no Dia 35 (definida como a percentagem de doentes que revelaram um aumento dos valores de Hgb de, pelo menos, 1,0 g/dl) em cada grupo de tratamento dos estudos 1, 2 e 3.

Tabela 3: Resumo dos parâmetros de avaliação de eficácia no Dia 35 (população com intenção de tratar)

Parâmetro de avaliação	Estudo 1 DRC sem diálise		Estudo 2 DRC sem diálise		Estudo 3 DRC com hemodiálise	
	Rienso n = 226	Ferro oral n = 77	Rienso n = 228	Ferro oral n = 76	Rienso n = 114	Ferro oral n = 116
Hgb no início (média ± DP, 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
Alteração da Hgb desde o início no Dia 35 (média ± DP, 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
Percentagem de Respondedores de Hgb (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
TSAT no início (média ± DP, %)	9,8 ± 5,4	10,4 ± 5,2	11,3 ± 6,1	10,1 ± 5,5	15,7 ± 7,2	15,9 ± 6,3
Alteração da TSAT desde o início no Dia 35 (média ± DP, %)	9,2 ± 9,4	0,3 ± 4,7	9,8 ± 9,2	1,3 ± 6,4	6,4 ± 12,6	0,6 ± 8,3
Ferritina no início (média ± DP, 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
Alteração da ferritina desde o início no Dia 35 (média ± DP, 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 para o principal parâmetro de avaliação de eficácia

Hgb = hemoglobina; TSAT = saturação da transferrina; DP = desvio padrão

Nestes três estudos, os doentes com DRC e anemia por deficiência de ferro foram aleatorizados para receberem tratamento com Rienso ou ferro oral. Rienso foi administrado sob a forma de duas injeções intravenosas de 510 mg (separadas por um intervalo de 2 a 8 dias), e o ferro oral (fumarato ferroso) foi administrado numa dose diária total de 200 mg de ferro elementar durante 21 dias. Os principais

resultados dos estudos avaliaram a alteração dos valores de hemoglobina desde o início até ao Dia 35. Os estudos 1 e 2 incluíram doentes com DRC não dependentes de diálise e o estudo 3 integrou doentes submetidos a hemodiálise.

No estudo 1, a idade média dos doentes era de 66 anos (variando dos 23 aos 95); 60% eram mulheres; 65% eram caucasianos, 32% eram negros e 2% eram de outras raças. Nos grupos de tratamento com Rienso e ferro oral, 42% e 44% dos doentes, respetivamente, estavam a ser tratados com agentes estimuladores da eritropoiese (ESA) no início.

No estudo 2, a idade média dos doentes era de 65 anos (variando dos 31 aos 96); 61% eram mulheres; 58% eram caucasianos, 35% eram negros e 7% eram de outras raças. Nos grupos de tratamento com Rienso e ferro oral, 36% e 43% dos doentes, respetivamente, estavam a ser tratados com ESA no início.

No estudo 3, a idade média dos doentes era de 60 anos (variando dos 24 aos 87); 43% eram mulheres; 34% eram caucasianos, 59% eram negros e 7% eram de outras raças. Todos os doentes estavam a ser tratados com ESA no início.

Após conclusão da fase controlada de cada um dos ensaios de Fase 3, os doentes que apresentavam deficiência de ferro e anemia podiam, opcionalmente, receber novo tratamento com duas injeções intravenosas de 510 mg adicionais de Rienso, perfazendo uma dose cumulativa total de 2,04 gramas. No geral, 69 doentes receberam uma dose cumulativa total de 2,04 gramas. As reações adversas que surgiram no seguimento desta dosagem repetida de Rienso foram semelhantes, em tipo e frequência, às observadas após as duas primeiras injeções intravenosas.

Num ensaio cruzado, controlado por placebo, 713 doentes com DRC receberam uma única dose de 510 mg de Rienso e de placebo. As reações adversas relatadas nestes doentes foram semelhantes em tipo e frequência às observadas nos outros ensaios clínicos.

Dados pós-comercialização obtidos em clínicas de diálise nos Estados Unidos da América

Dados observacionais retrospectivos obtidos em três importantes clínicas de hemodiálise nos EUA, ao longo de um período de 1 ano, incluíram o tratamento de mais de 8.600 doentes, sendo administradas mais de 33.300 doses de Rienso; quase 50% dos doentes receberam uma dosagem repetida, com 4 ou mais doses. Os níveis médios de hemoglobina aumentaram (0,5-0,9 g/dl) após o tratamento, estabilizando no intervalo dos 11-11,7 g/dl ao longo do período pós-dosagem de 10 meses; não foram identificados novos sinais de segurança associados à repetição da dosagem.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rienso em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento de anemia por deficiência de ferro (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O comportamento farmacocinético (PK) de Rienso foi estudado em voluntários saudáveis e em doentes com DRC de estadió 5D submetidos a hemodiálise. Rienso revelou uma capacidade limitada de eliminação do plasma e dependente da dose, com uma semivida de, aproximadamente, 16 horas nos humanos. A depuração (CL) diminuiu com o aumento das doses de Rienso. O volume de distribuição (Vd) foi consistente com o volume de plasma e a média da concentração plasmática máxima (C_{max}) observada e a semivida terminal ($t_{1/2}$) aumentaram com as doses. Os valores estimados de CL e Vd após duas doses de 510 mg de Rienso, administradas por via intravenosa no período de 24 horas, foram de 69,1 ml/h e de 3,3 l, respetivamente. A C_{max} e o tempo decorrido até à concentração máxima (t_{max}) foram de 206 mcg/ml e de 0,32 horas, respetivamente. A taxa de perfusão não teve qualquer influência sobre os parâmetros farmacocinéticos de Rienso. Não se observaram diferenças

associadas ao sexo nos parâmetros farmacocinéticos de Rienso. Rienso não é eliminado por hemodiálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, tolerância local e imunotoxicidade. Num estudo de toxicidade de dose repetida, de 4 semanas, realizado em ratos, após um período de recuperação de 26 semanas, foram observadas alterações hepáticas (hemorragia focal ou multifocal, necrose hemorrágica, inflamação crônica, e/ou hiperplasia do canal biliar) nos ratos fêmea (a dose humana equivalente (HED) cumulativa dos grupos a receber tratamento compara a um múltiplo de segurança de 5,1 e 10,5 à dose terapêutica humana cumulativa (2×510 mg Fe) num humano de 60 kg). Estes efeitos não foram observados nos ratos macho desse estudo ou no estudo de toxicidade de dose repetida, de 13 semanas, realizado em ratos (sem recuperação). Tal como foi demonstrado pelos dados clínicos, não existem evidências de que estes efeitos observados nos ratos fêmea sejam relevantes para os humanos.

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com Rienso.

Não foram identificados quaisquer efeitos adversos sobre a fertilidade ou desempenho reprodutivo geral em ratos submetidos à administração intravenosa de Rienso em doses até aos 18 mg de Fe/kg/dia (dose humana equivalente de 2,9 mg de Fe/kg/dia).

A administração de Rienso durante a organogênese em ratos, em doses tóxicas para as mães de 100 mg de Fe/kg/dia, causou uma diminuição do peso dos fetos.

Em coelhos, a administração de Rienso durante a organogênese induziu a diminuição do peso dos fetos e malformações exteriores e/ou dos tecidos moles (má rotação ou flexão dos membros anteriores e má rotação dos membros posteriores, hidrocefalia interna, ausência do cérebro, fenda palatina e microglossia) na dose elevada de 45,3 mg de Fe/kg/dia (dose humana equivalente (HED) de 14,6 mg de Fe/kg/dia), uma dose que induziu apenas toxicidade materna mínima.

Num estudo sobre o desenvolvimento pré-natal e pós-natal realizado em ratos, verificou-se um atraso na maturação sexual das crias macho na dose elevada de 60 mg de Fe/kg/dia (dose humana equivalente de 9,7 mg de Fe/kg/dia). Nas crias fêmea dos grupos de tratamento com a dose média e elevada de 30 mg de Fe/kg/dia e 60 mg de Fe/kg/dia, respetivamente (doses equivalentes humanas de 4,8 mg de Fe/kg/dia e 9,7 mg de Fe/kg/dia, respetivamente), verificou-se um atraso na maturação sexual e observou-se uma interrupção do ciclo estral em algumas fêmeas. A capacidade para produzir uma ninhada (capacidade reprodutiva) foi reduzida em machos submetidos a doses elevadas e em fêmeas submetidas a doses médias e elevadas, independentemente dos machos F1 acasalarem com fêmeas F1 ou dos machos F1 acasalarem com fêmeas sem experiência terapêutica prévia e vice-versa.

Num estudo sobre amamentação realizado com ratos, verificou-se uma excreção mínima de Rienso ou de radioatividade derivada de Rienso no leite após uma única administração IV de cerca de 100 mg de Fe/kg (dose humana equivalente de 16,1 mg de Fe/kg, aproximadamente 2 vezes a dose humana recomendada de 510 mg numa base de mg/m^2) de medicamento não marcado, de medicamento marcado com ^{59}Fe ou de medicamento marcado com ^{14}C a ratos-fêmea em lactação 10 a 11 dias após o parto, que atingiu o pico em 8 a 24 horas após a administração.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Poliglicose sorbitol-carboximetileter (PSC)

Manitol

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

48 meses.

Prazo de validade após a primeira abertura e após diluição para perfusão:

A estabilidade física e química em utilização foi demonstrada durante 96 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os períodos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 4 horas a 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Rienso só deve ser misturado com 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio estéril ou glucose estéril a 5% até uma concentração final de 2-8 mg de ferro por ml.

Não devem ser utilizadas outras soluções de diluição intravenosas e agentes terapêuticos. Para instruções de diluição, ver a secção 4.2.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

17 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro de Tipo I) com rolha (borracha de clorobutilo) e um selo inviolável de alumínio.

Disponível em embalagens de 1, 2, 6 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Administração de Rienso

Os frascos para injetáveis são apenas para utilização única.

Os frascos para injetáveis devem ser inspecionados visualmente para confirmar a ausência de partículas e sinais de deterioração antes da administração.

Rienso deve ser administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, num local de acesso venoso novo ou existente.

A administração deve ser realizada da seguinte forma:

Doentes submetidos a hemodiálise:

A administração deve ser iniciada quando a tensão arterial estiver estabilizada e depois de o doente ter completado, pelo menos, uma hora de hemodiálise.

Para todos os doentes:

- Administrar Rienso sob a forma de perfusão como indicado a seguir:
 - 510 mg (um frasco para injetáveis) diluído em 50-250 ml de cloreto de sódio estéril a 0,9% ou glucose estéril a 5%, administrado durante, pelo menos, 15 minutos (concentração de 2-8 mg de ferro por ml).
- Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade, incluindo monitorização da tensão arterial e da pulsação durante e por, pelo menos, 30 minutos após cada perfusão de Rienso. Além disso, os doentes devem ser colocados numa posição reclinada ou semi-reclinada durante a perfusão e durante, pelo menos, os 30 minutos seguintes.
- Administrar um único frasco para injetáveis sob a forma de perfusão. Se indicado, um segundo frasco do medicamento deve ser administrado sob a forma de perfusão, entre dois a oito dias mais tarde.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca
Tel: +45 4677 1111
Fax: +45 4675 6640

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 Junho 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes da utilização de Risenso em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional tem como objetivo chamar a atenção para os riscos e avisos relativamente a reações de hipersensibilidade e monitorização de doentes durante e após a administração.

O Titular da AIM deve garantir que em cada Estado-Membro onde o Rienso é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados de saúde que irão utilizar Rienso têm acesso/recebem o seguinte pacote educacional:

- Lista de verificação do profissional de saúde
- Cartão de alerta do doente

A lista de verificação do profissional de saúde deverá conter as seguintes mensagens:

- A lista de verificação deve incluir caixas para assinalar, para verificar e documentar:
 - Confirmação de ambiente apropriado (equipamento de reanimação de emergência) antes da administração de ferromoxitol
 - Elegibilidade do doente
 - Contraindicações e advertências
 - Duração da administração
 - Posição semi-reclinada durante a administração
 - Duração da monitorização de doentes após a administração.

O cartão de alerta do doente deve conter as seguintes mensagens fundamentais:

- Informação sobre o risco aumentado de reações de hipersensibilidade graves, incluindo fatais: contra-indicações, populações de doentes especiais (p. ex. mulheres grávidas, idosos), advertências, sintomas de reações de hipersensibilidade, monitorização por profissionais de saúde durante 30 minutos após administração, aviso sobre o início tardio de reações alérgicas.
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Condição	Data
O titular da AIM realizará um estudo PASS para caracterizar adicionalmente as preocupações de segurança relativamente às reações de hipersensibilidade. O estudo terá também de se refletir na submissão do PGR atualizado. Relatório final do estudo até:	31 de julho de 2016
O Titular da AIM realizará um estudo para investigar o mecanismo de hipersensibilidade associado à exposição ao ferromoxitol, de acordo com um protocolo acordado pelo CHMP. Relatório final do estudo até:	31 de outubro de 2016

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Rótulo da embalagem (embalagem de 1, 2, 6 ou 10 frascos para injetáveis)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rienso 30 mg/ml solução para perfusão
Ferro sob a forma de ferromoxitol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 30 mg de ferro.
510 mg de ferro / 17 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Poliglicose sorbitol-carboximetileter (PSC)
Manitol
Água para preparações injetáveis
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
1 Frasco para injetáveis
2 Frascos para injetáveis
6 Frascos para injetáveis
10 Frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Exclusivamente para utilização por via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rienso 30 mg/ml para perfusão
Ferro sob a forma de ferromoxitol
Exclusivamente para utilização por via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

510 mg / 17 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Rienso 30 mg/ml solução para perfusão

Ferro sob a forma de ferromoxitol

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rienso e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rienso
3. Como é administrado Rienso
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rienso
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rienso e para que é utilizado

Rienso é uma preparação de ferro, que contém a substância ativa ferromoxitol, que é administrado por perfusão numa veia. É utilizado para tratar a anemia por deficiência de ferro resultante de uma falta de reservas de ferro em doentes adultos com função do rim diminuída.

O ferro é um elemento essencial necessário para a formação da hemoglobina, uma molécula presente nos glóbulos vermelhos que permite o transporte do oxigénio para todo o corpo. Quando o ferro existente no corpo é insuficiente, a hemoglobina não pode ser formada, resultando em anemia (níveis reduzidos de hemoglobina).

O tratamento com Rienso tem como objetivo a reposição das reservas de ferro no corpo.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rienso

Antes de lhe ser prescrito Rienso, o médico ter-lhe-á realizado análises ao sangue, de modo a certificar-se de que tem anemia por deficiência de ferro.

Não lhe deve ser administrado Rienso:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao medicamento ou a qualquer dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um historial de alergia a fármacos ou já teve reações alérgicas (hipersensibilidade) graves a outras preparações de ferro injetável;
- se tem sobrecarga de ferro (demasiado ferro no seu corpo).
- se a sua anemia não é causada por deficiência de ferro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Rienso:

- se tem história de alergias a medicamentos.
- se tiver lúpus eritematoso sistémico.
- se tiver artrite reumatoide.
- se tiver asma, eczema ou outras alergias graves.
- se tem problemas no fígado.
- se tem problemas no sistema imunitário.
- se tem alguma infeção, incluindo infeções que se tenham espalhado pela corrente sanguínea;
- se tem agendada a realização de exames de imagiologia por ressonância magnética (exames de IRM), uma vez que este medicamento pode interferir com a interpretação do exame. Pelo mesmo motivo, fale também com o seu médico ou radiologista se tiver tomado Rienso nos últimos 6 meses e lhe for marcada uma RM posteriormente.

Rienso pode interferir com a interpretação dos resultados das análises de determinação dos níveis de ferro no sangue.

Crianças e adolescentes

Rienso não deve ser administrado a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Rienso

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez

Rienso não foi testado em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Se está grávida, não lhe deve ser administrado Rienso.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se tem potencial para engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento.

Se engravidar durante o tratamento, deve falar com o seu médico para aconselhamento.

O seu médico decidirá se deverá ou não ser-lhe administrado este medicamento.

Amamentação

Desconhece-se se a substância ativa presente neste medicamento pode ser excretada no leite materno. Se está a amamentar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado Rienso.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem sentir tonturas, confusão ou vertigens após receberem tratamento. Se isto se verificar, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Rienso contém etanol e sódio

Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool), menos de 100 mg por frasco para injetáveis de 17 ml.

Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por frasco para injetáveis de 17 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado Rienso

O seu médico decidirá a dose de Rienso que lhe será administrada em função do seu peso corporal e dos resultados das análises ao sangue. O tratamento que irá receber pode ser de 1 ou 2 frascos para injetáveis de Rienso (510 mg cada) por perfusão, sendo cada dose perfundida numa veia. Nos doentes que necessitam de dois frascos para injetáveis, o segundo frasco para injectáveis será perfundido entre dois a oito dias após a primeira perfusão. O seu médico decidirá se são necessárias doses adicionais de Rienso e durante quanto tempo. Também irá vigiar os resultados das suas análises ao sangue para evitar a acumulação de ferro.

O seu médico ou enfermeiro administrará Rienso através de perfusão numa veia. Estará deitado e a sua tensão arterial e pulsação serão monitorizadas. Rienso será administrado num ambiente no qual qualquer evento alérgico pode receber um tratamento apropriado e pronto.

Será cuidadosamente observado durante a perfusão e por, pelo menos, 30 minutos após cada perfusão pelo seu médico ou enfermeiro. Informe imediatamente o médico ou enfermeiro se começar a sentir-se indisposto. Eles podem decidir parar a perfusão.

Se recebe tratamento de hemodiálise, Rienso pode ser-lhe administrado por perfusão ao longo de 15 minutos durante uma sessão de diálise.

Se lhe for administrado mais Rienso do que deveria

A sobredosagem pode causar a acumulação de ferro no seu organismo. O seu médico irá vigiar os níveis de ferro, de modo a evitar a sua acumulação.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves:

Fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente se sentir algum dos seguintes sinais e sintomas indicadores de **efeitos secundários graves** durante ou pouco tempo depois do tratamento: erupção na pele, comichão, tonturas (súbitas), vertigens, inchaço (crescente), dificuldade em respirar, pieira ou quaisquer outros problemas que possa ter.

Em alguns doentes, estas reações alérgicas podem tornar-se graves ou potencialmente fatais (conhecidas como reações anafiláticas). Estas reações podem estar associadas a complicações cardíacas ou a nível da circulação sanguínea, perda de consciência e podem resultar em morte. Se tem mais de 65 anos de idade ou uma condição subjacente como, por exemplo, doença do fígado ou do coração o risco de ter consequências graves, incluindo morte, pode ser maior após uma reação alérgica grave.

Os médicos têm conhecimento destes possíveis efeitos secundários e irão vigiar o seu estado de saúde durante a perfusão e, pelo menos, 30 minutos após a perfusão, tendo igualmente disponível tratamento de emergência se necessário.

Outros efeitos secundários que deve comunicar ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro caso se tornem graves:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar 1 em cada 10 utilizadores):

- hemorragia (perda de sangue), sudação (transpiração aumentada), hematoma (nódoa negra), dor, erupção na pele, irritação ou sensação de calor no local de perfusão/administração.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 utilizadores):

- tonturas;
- tensão arterial baixa;
- sensação de fraqueza ou cansaço;
- sensação de dormência ou sonolência;
- rubor (vermelhidão), afrontamentos;

- sensação de calor, febre
- sudorese (transpiração aumentada), incluindo suores noturnos;
- arrepios;
- tensão arterial elevada (aumento súbito da tensão arterial);
- erupção na pele, comichão, escurecimento de uma área da pele ou unhas, nódulos negros, urticária;
- sensação de queimadura da pele;
- falta de ar;
- diarreia;
- obstipação;
- dor/desconforto no estômago;
- dilatação ou inchaço do estômago;
- náuseas, vômitos;
- descoloração das fezes;
- alterações do paladar;
- aumento ou diminuição do apetite;
- dor, fraqueza ou rigidez muscular/nas articulações, espasmos musculares;
- dor de cabeça;
- dor/desconforto no peito;
- dor nas costas;
- alterações nos resultados das análises ao sangue (p. ex., nos parâmetros relativos ao ferro);
- reação alérgica incluindo reação alérgica grave (ver “Efeitos secundários graves”).

Efeitos secundários raros (podem afetar 1 em cada 1.000 utilizadores):

- sensação de queimadura, picadas, dormência ou formigamento na pele;
- desidratação;
- desconforto no estômago/indigestão;
- hemorragia (perda de sangue) nasal;
- boca seca;
- sensação de queimadura ou formigamento na língua/boca;
- aumento da produção de lágrimas;
- visão turva;
- gota;
- análises ao sangue com resultados alterados (diminuição dos níveis de glucose, aumento dos níveis de potássio, função hepática alterada, elevação de um tipo de glóbulos brancos, ou seja, eosinofilia).

Efeitos secundários de frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Os seguintes efeitos secundários graves foram relatados pouco tempo após a administração de Rienso:

- reações alérgicas potencialmente fatais e com risco de vida (hipersensibilidade anafilática/anafilatoide);
- complicações cardiovasculares (afeta o coração e vasos sanguíneos), incluindo ataque cardíaco, insuficiência cardíaca congestiva, palpitações, dilatação dos vasos sanguíneos, alterações do ritmo cardíaco incluindo pulsação fraca/ausente, paragem cardíaca, paragem cardíaca e respiratória, descoloração azulada da pele e/ou membranas mucosas devido à falta de oxigénio no sangue (cianose);
- desmaio/perda de consciência/ausência de resposta;
- inchaço súbito da pele ou membranas mucosas (angioedema), erupção na pele;
- pieira (broncospasmo), tosse, inchaço das vias respiratórias superiores, dificuldade em respirar (alteração na taxa respiratória), incapacidade de respirar;
- irritação da garganta, sensação de aperto na garganta, inchaço dos lábios, inchaço da língua;
- descoloração no local de injeção, comichão e descoloração no local de injeção.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rienso

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Antes da administração, os frascos para injetáveis serão inspecionados pela pessoa que administra o medicamento, para deteção de sinais de danos ou deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rienso

- A substância ativa é o ferro sob a forma de ferromoxitol, 30 mg/ml.
- 1 ml de solução para perfusão contém 30 mg de ferro sob a forma de ferromoxitol.
- 17 ml de solução para perfusão contém 510 mg de ferro sob a forma de ferromoxitol.
- Os outros componentes são manitol, poliglicose sorbitol-carboximetiléter (PSC), hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rienso e conteúdo da embalagem

Rienso é uma solução para perfusão preta a castanho-avermelhada.

Rienso é fornecido em frascos para injetáveis de vidro contendo 17 ml.

Rienso está disponível em embalagens de 1, 2, 6 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dinamarca

Tel: +45 4677 1111

Fax: +45 4675 6640

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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
infororge@takeda.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde (ver secção 3):

Administração de Rienso

Rienso deve ser administrado apenas quando pessoal com formação para avaliar e tratar reações anafiláticas está imediatamente disponível. Rienso deve ser administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, num local de acesso venoso novo ou existente.

A administração deve ser realizada da seguinte forma:

Doentes submetidos a hemodiálise:

A administração deve ser iniciada quando a tensão arterial estiver estabilizada e depois de o doente ter completado, pelo menos, uma hora de hemodiálise.

Para todos os doentes:

- Administrar Rienso sob a forma de perfusão como indicado a seguir:
 - 510 mg (um frasco para injetáveis) diluído em 50-250 ml de cloreto de sódio estéril a 0,9% ou glucose estéril a 5%, administrado durante, pelo menos, 15 minutos (concentração de 2-8 mg de ferro por ml).
- Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade, incluindo monitorização da tensão arterial e da pulsação durante e por, pelo menos, 30 minutos após cada perfusão de Rienso. Além disso, os doentes devem ser colocados numa posição reclinada ou semi-reclinada durante a perfusão e durante, pelo menos, os 30 minutos seguintes.
- Administrar um único frasco para injetáveis sob a forma de perfusão. Se indicado, um segundo frasco do medicamento deve ser administrado sob a forma de perfusão, entre dois a oito dias mais tarde, de acordo com o RCM.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Incompatibilidades

- Rienso não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os fluidos de perfusão mencionados a seguir.
- Rienso só deve ser misturado com 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio estéril ou glucose estéril a 5% até uma concentração final de 2-8 mg de ferro por ml.
- Não devem ser utilizadas outras soluções de diluição intravenosas e agentes terapêuticos.

Sobredosagem

- A sobredosagem deve ser tratada, se necessário, com um agente quelante do ferro. Para mais informações, ver a secção 4.9 do Resumo das Características do Medicamento.

Estabilidade e Conservação

- Prazo de validade – 48 meses
- Prazo de validade após a primeira abertura e após diluição para perfusão:
A estabilidade física e química em utilização foi demonstrada durante 96 horas a 25 °C.
- Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a primeira abertura ou imediatamente após a diluição. Se não for utilizado imediatamente, os períodos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 4 horas a 25 °C.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não congelar.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA RECOMENDAÇÃO DA
ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

Medicamento já em uso autorizado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para o Rienso, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Reações de hipersensibilidade

Durante os ensaios clínicos foram notificados, cumulativamente, 21 casos de hipersensibilidade (8 graves, 13 não graves). Cumulativamente, desde a concessão da autorização de introdução no mercado até à data de fecho dos dados (DFD) do atual RPS, foi comunicado um total de 527 casos de reações de hipersensibilidade pós-comercialização, dos quais mais de 50% foram graves, incluindo reações alérgicas potencialmente fatais (264 graves, 263 não graves). No total, foram notificados 42 casos fatais, cumulativamente. 29 deles foram associados a reações de hipersensibilidade. Dentro das limitações inerentes às notificações pós-comercialização, é possível calcular-se a seguinte taxa de notificações: A partir de 30 de junho de 2014, a taxa de notificações pós-comercialização geral cumulativa de hipersensibilidade baseada em 2 g por pessoa por ano é: $527/266.914 \times 100 = 0,20 \%$. Durante o período de cobertura deste RPS, foram notificados 45 casos novos de reações de hipersensibilidade: 24 graves, incluindo um caso fatal já comunicado como parte do RPS anterior, como informação comunicada recentemente, e 21 casos não graves.

Depois da DFD do presente RPS, foram notificados mais 6 casos fatais de reações de hipersensibilidade com ferromoxitol. Duas destas notificações foram incluídas pelo Titular da AIM como informação comunicada recentemente neste RPS. Os quatro casos adicionais foram notificados depois de este RPS ter sido apresentado para avaliação. Os seis casos fatais de hipersensibilidade foram comunicados nos EUA e envolveram doentes idosos (> 65 anos de idade) com co-morbidades. Um doente tinha um historial anterior de alergia a medicamentos. Em 5 destes 6 casos, o ferromoxitol foi administrado por injeção IV (administração IV em bolus rápida ou lenta), no caso restante, desconhece-se o método de administração.

Deve ter-se em atenção que 28 dos 35 casos fatais de reações de hipersensibilidade ocorreram em doentes idosos (> 65 anos de idade). Como tal, não há provas de que o risco de reações de hipersensibilidade aumente em doentes idosos, no entanto estes doentes têm um risco aumentado de complicações.

Considerando o número cumulativo de casos notificados de reações de hipersensibilidade (graves, não graves), incluindo 35 casos fatais, o PRAC considerou serem necessárias novas medidas de minimização de riscos adicionais, além das que já haviam sido implementadas como parte do anterior RPS, e recomendou que fosse adicionada uma advertência na secção 4.4 do RCM sobre a gravidade do resultado de reações de hipersensibilidade em doentes com mais de 65 anos ou com co-morbidades.

Interferência com imagiologia por ressonância magnética (RM)

Até à data não foram recebidas notificações espontâneas pós-comercialização de interferência com RM. No âmbito deste RPS, o Titular da AIM forneceu mais uma análise da literatura, identificando 9 publicações relevantes que abordam o ferromoxitol e a RM. Foram publicados quatro relatórios de casos descrevendo os efeitos supraparamagnéticos do ferromoxitol na imagiologia RM e realçaram a importância de os radiologistas estarem informados sobre se os doentes receberam recentemente ferromoxitol. Com base num número limitado de relatórios de casos, a influência do ferromoxitol na interpretação da RM, devido à sua estrutura cristalina única, parece ser principalmente notado nas primeiras semanas após administração e, com base em dados obtidos de animais, dissipou-se ao fim de 3 meses. O Titular da AIM é da opinião de que o presente RCM da EU reflete rigorosamente a literatura atual e fornece orientação adequada para os médicos da UE. O Titular da AIM reconhece no entanto que Rostoker e Cohen recomendam um intervalo mínimo de 6 meses após a administração, que baseiam no estudo com 6 voluntários saudáveis publicado por Storey et al. Por conseguinte, o Titular da AIM propôs, como parte deste RPS, corrigir a advertência atual na secção 4.4 do RCM para

refletir que a interferência com RM pode ocorrer até 6 meses após administração de ferromoxitol, que recebeu o acordo do PRAC.

Por conseguinte, face aos dados disponíveis relativos a reações de hipersensibilidade e interferência com imagiologia por ressonância magnética (RM), o PRAC considerou que se justificavam alterações na informação do medicamento.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao Rienso, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do medicamento contendo a substância ativa ferromoxitol é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.

Medicamento já não autorizado