

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rienso 30 mg/ml soluție perfuzabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

1 ml soluție conține 30 mg fier sub formă de ferumoxitol.

Fiecare flacon a 17 ml soluție conține 510 mg fier sub formă de ferumoxitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție perfuzabilă.

Soluție de culoare neagră până la brun roșcat

Osmolalitate: 270-330 mosm/kg

pH: cuprins între 6,5 și 8,0

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Rienso este indicat pentru tratamentul intravenos al anemiei feriprive la pacienții adulți cu boală renală cronică (BRC).

Diagnosticul de deficit de fier trebuie să se bazeze pe analize de laborator adecvate (vezi pct. 4.2).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Rienso trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate echipamente complete de resuscitare.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale și a pulsului, în timpul și pentru cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie cu Rienso. În plus, pacienții trebuie plasați în poziție de decubit dorsal sau semi-decubit în timpul perfuziei și cel puțin 30 de minute după aceea (vezi pct. 4.4).

### Doze

#### *Ciclul de tratament*

Ciclul de tratament recomandat pentru Rienso este stabilit pe baza valorii hemoglobinei pacientului înainte de tratament și a greutatea acestuia, conform datelor din Tabelul 1.

Fiecare doză de 510 mg se administrează prin perfuzie intravenoasă într-un interval de cel puțin 15 minute. La pacienții cărora li se administrează două doze, a doua perfuzie de 510 mg va fi administrată ulterior, după 2-8 zile, conform Tabelului 1.

**Tabelul 1: Tabel cu dozele recomandate pentru administrarea Rienso**

|                    | <b>Cantitatea totală de Rienso care se administrează<br/>mg fier (număr de flacoane)</b> |                              |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Hemoglobină</b> | <b>≤ 50 kg greutate</b>                                                                  | <b>&gt; 50 kg greutate</b>   |
| > 10-12 g/dl       | 510 mg fier (1 flacon)                                                                   | 2 × 510 mg fier (2 flacoane) |
| ≤ 10 g/dl          | 2 × 510 mg fier (2 flacoane)                                                             | 2 × 510 mg fier (2 flacoane) |

Doza maximă este de 1020 mg (2 flacoane), iar cele două doze de Rienso nu trebuie administrate concomitent.

Rienso nu trebuie administrat pacienților dacă valoarea hemoglobinei acestora este mai mare de 12 g/dl, coeficientul de saturație a transferinei serice (TSAT) este mai mare de 50% sau valoarea concentrației plasmatice a feritinei este mai mare de 800 ng/ml (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie reevaluați la interval de cel puțin la o lună după finalizarea unui ciclu de tratament cu Rienso, iar evaluarea trebuie să includă analize de laborator ale parametrilor hematologici și concentrației de fier din sânge.

#### *Reluarea tratamentului*

Pentru menținerea valorii propuse a hemoglobinei, se poate relua tratamentul cu Rienso, după ce pacientul a fost reevaluat și a fost confirmat deficitul de fier. Pentru terapia de menținere și monitorizarea pacientului trebuie urmate recomandările ghidurilor curente (de exemplu Ghidurile Europene de Bună Practică Revizuite).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Rienso la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. De aceea, Rienso nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.1).

#### *Grupe speciale de pacienți – pacienți care efectuează ședințe de hemodializă*

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, Rienso trebuie administrat în momentul în care valorile tensiunii arteriale sunt stabilizate și a trecut cel puțin o oră din ședința de hemodializă.

#### *Insuficiență hepatică*

Rienso nu a fost studiat în mod specific la pacienții cu insuficiență hepatică; experiența clinică este limitată la 8 pacienți. La pacienții cu disfuncție hepatică, fierul trebuie administrat parenteral numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu. Nu se recomandă nicio modificare a dozei față de Tabelul 1.

#### Mod de administrare

Administrare intravenoasă în perfuzie.

Rienso se administrează sub formă de perfuzie în 50-250 ml clorură de sodiu sterilă 0,9% sau glucoză sterilă 5% într-un interval de cel puțin 15 minute (vezi pct. 6.3 și 6.6).

### 4.3 Contraindicații

Utilizarea Rienso este contraindicată în caz de:

- Hipersensibilitate la substanța activă, la Rienso sau la oricare dintre excipienții săi enumerați la punctul 6.1.
- Pacienți cu orice antecedente cunoscute de alergii medicamentoase, inclusiv hipersensibilitate la alte medicamente care conțin fier administrate parenteral.
- Hemocromatoză diagnosticată.
- Anemie care nu este cauzată de un deficit de fier.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Reacții de hipersensibilitate

Medicamentele care conțin fier administrate parenteral pot determina reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoide potențial letale. Reacții de hipersensibilitate au fost raportate, de asemenea după doze de medicamente conținând complexuri de fier administrate parenteral anterior fără evenimente.

Riscul este ridicat la pacienții cu alergii cunoscute, inclusiv alergii medicamentoase, inclusiv pacienți cu antecedente de astm sever, eczeme sau alte alergii atopice (vezi pct. 4.3).

Există, de asemenea, un risc crescut de reacții de hipersensibilitate la medicamente conținând complexuri de fier administrate parenteral la pacienți cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu lupus eritematos sistemic sau poliartrită reumatoidă).

Rienso trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate echipamente complete de resuscitare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale și a pulsului, în timpul și pentru cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie cu Rienso. În plus, pacienții trebuie plasați în decubit dorsal sau semi-decubit în timpul perfuziei și cel puțin 30 de minute după aceea.

Dacă în timpul administrării apar reacții de hipersensibilitate sau semne de intoleranță, tratamentul trebuie oprit imediat. Trebuie să fie disponibile facilități pentru resuscitare cardiorespiratorie și echipament pentru tratarea reacțiilor anafilactice/anafilactoide acute, inclusiv soluție de adrenalină 1:1000 injectabilă. Dacă este cazul, trebuie administrat un tratament suplimentar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi.

Reacții de hipersensibilitate letale și care au pus viața în pericol au fost observate cu Rienso după punerea pe piață. Tabloul clinică a inclus reacții adverse de tip anafilactic, manifestate prin stop cardiac/stop cardiorespirator, hipotensiune arterială semnificativă din punct de vedere clinic, sincopă și lipsă a răspunsului la stimuli (vezi pct. 4.8).

Pacienții vârstnici (> 65 de ani) sau pacienții cu comorbidități multiple, care suferă o reacție gravă de hipersensibilitate, pot prezenta evoluții mai severe.

#### Hipotensiune arterială

Au fost raportate reacții adverse severe sau hipotensiune arterială semnificativă din punct de vedere clinic. Hipotensiunea arterială poate urma după administrarea Rienso, cu sau fără semne de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipotensiune arterială după administrarea fiecărei injecții cu Rienso.

#### Hemocromatoză

Rienso nu trebuie administrat la pacienții cu hemocromatoză. Rienso nu trebuie administrat pacienților dacă valoarea hemoglobinei acestora este mai mare de 12 g/dl, coeficientul de saturație a transferinei serice (TSAT) este mai mare de 50% sau valoarea concentrației plasmatice a feritinei este mai mare de 800 ng/ml (vezi pct. 4.2).

#### Boală imunologică sau infecție

Administrarea parenterală a fierului trebuie utilizată cu prudență în caz de boală imunologică sau infecție acută sau cronică. Nu se recomandă administrarea Rienso la pacienții cu bacteriemie prezentă.

#### Reluarea tratamentului / Tratament de lungă durată

Privitor la reluarea tratamentului cu Rienso sunt disponibile date limitate din studii clinice și nu sunt disponibile date cu privire la tratamentul de lungă durată. Pentru informații despre experiența după punerea pe piață, vezi pct. 5.1.

#### Conținutul în etanol și sodiu

Acest medicament conține cantități mici de etanol (alcool), sub 100 mg per flacon a 17 ml.  
Acest medicament conține sub 23 mg sodiu per flacon a 17 ml, adică practic “nu conține sodiu”.

#### Imagistică prin rezonanță magnetică (RM)

Administrarea Rienso poate influența temporar eficacitatea imagisticii RM în scop diagnostic. Trebuie efectuate studii de imagistică RM anticipative, înainte de administrarea Rienso. Efectul asupra imagisticii RM vasculare durează aproximativ 1-2 zile, iar precizia imagisticii țesuturilor, efectuată în scop diagnostic, poate fi influențată timp de până la 6 luni. Imaginile RM pot fi interpretate mai devreme de către medici care au fost avertizați că a fost administrat recent Rienso sau prin utilizarea secvențelor pulsatile RM cu densitate ponderată T1 sau cu protoni. Rienso nu va interfera cu radiografiile, tomografiile computerizate (TC), tomografiile cu emisie de pozitroni (TEP), tomografiile computerizate cu emisie simplă de fotoni (TCESF), ecografiile sau imagistica medicală nucleară.

#### Interferențe cu testarea serologică

În interval de 24 ore după administrarea Rienso, analizele de laborator pot supraevalua valoarea fierului seric și pe cea a fierului legat de transferină, măsurând și fierul din complexul Rienso.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente. Similar tuturor preparatelor care conțin fier, administrate parenteral, absorbția fierului administrat oral concomitent este redusă.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile aflate la vârsta fertilă și sarcina

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate privind administrarea de Rienso la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Prin urmare, înainte de utilizarea în timpul sarcinii trebuie efectuată o atentă evaluare a raportului beneficiu/risc, iar medicamentul Rienso nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar (vezi punctul 4.4).

Anemia feriprivă apărută în primul trimestru de sarcină poate fi tratată, în multe cazuri, prin tratament oral cu fier. Tratamentul cu Rienso trebuie să se limiteze la trimestrele al doilea și al treilea dacă se consideră că beneficiul depășește riscul potențial, atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Rienso nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Rienso se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția Rienso în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Rienso, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

## Fertilitatea

La șobolanii adulți, nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității sau asupra funcției de reproducere globale (vezi pct. 5.3). În cadrul unui studiu de dezvoltare prenatală și postnatală efectuat la șobolani, la generația F1 s-au observat reacții adverse asupra maturizării sexuale și capacității de a produce descendenți (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Rienso poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul apariției unor simptome cum sunt amețeli, confuzie sau vertij după administrarea Rienso, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje, înainte ca simptomele să dispară.

Nu s-au efectuat studii privind efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice care au inclus 1562 subiecți cu BRC, s-au observat reacții adverse la 7,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat Rienso, dintre care 0,2% au fost considerate grave.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost simptome gastrointestinale (diaree, constipație, greață și vărsături), cefalee, amețeli și hipotensiune arterială, toate acestea survenind la mai puțin de 2,5% din pacienți. Reacțiile de hipersensibilitate grave sau hipotensiunea arterială sunt mai puțin frecvente (mai puțin de 1 caz la 100 pacienți) și au fost raportate la 0,2% (3/1562) dintre subiecții cu BRC cărora li s-a administrat Rienso în cadrul studiilor clinice. Unul dintre aceste trei cazuri a fost caracterizat și ca reacție de tip anafilactic.

#### Tabel cu lista reacțiilor adverse

Tabelul 2 prezintă toate experiențele adverse observate în studiile clinice, în cadrul cărora celor 1562 subiecți cu BRC li s-au administrat două injecții de 510 mg cu Rienso, la interval de 2-8 zile și pe cele provenind din experiența de după punerea pe piață.

**Tabelul 2: Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice și din experiența de după punerea pe piață**

| <b>APARATE, SISTEME ȘI ORGANE</b>   | <b>FRECVENTE<br/>(<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>MAI PUȚIN<br/>FRECVENTE<br/>(<math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                                                                                                  | <b>RARE<br/>(<math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math>)</b> | <b>CU<br/>FRECVENȚĂ<br/>NECUNOSCUTĂ<br/>(care nu poate fi<br/>estimată din datele<br/>disponibile)</b>                        |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice |                                                                          |                                                                                                                                                                                                           | Eozinofilie                                                             |                                                                                                                               |
| Tulburări ale sistemului imunitar   |                                                                          | Hipersensibilitate inclusiv anafilaxie*                                                                                                                                                                   |                                                                         | Reacții anafilactice/de tip anafilactic care pot pune viața în pericol*                                                       |
| Tulburări metabolice și de nutriție |                                                                          | Reducere a apetitului alimentar<br>Creștere a apetitului alimentar                                                                                                                                        | Deshidratare<br>Gută<br>Hiperkaliemie                                   |                                                                                                                               |
| Tulburări ale sistemului nervos     |                                                                          | Amețeli<br>Disgeuzie<br>Cefalee<br>Somnolență<br>Sensație de arsură                                                                                                                                       | Parestezii                                                              | Sincopă<br>Lipsă a răspunsului la stimuli<br>Pierdere a conștienței                                                           |
| Tulburări oculare                   |                                                                          |                                                                                                                                                                                                           | Creștere a secreției lacrimale<br>Vedere încetoșată                     |                                                                                                                               |
| Tulburări cardiace                  |                                                                          |                                                                                                                                                                                                           |                                                                         | Tahicardie/aritmie, stop cardiac<br>Stop cardiorespirator<br>Infarct miocardic<br>Cianoză<br>Insuficiență cardiacă congestivă |
| Tulburări vasculare                 |                                                                          | Hipotensiune arterială (scădere a presiunii sângelui)<br>Eritem facial tranzitoriu (bufeuri)<br>Hipertensiune arterială (hipertensiune arterială, valorile tensiunii arteriale crescând în mod accelerat) |                                                                         | Vasodilatație                                                                                                                 |

| <b>APARATE, SISTEME ȘI ORGANE</b>                | <b>FRECVENTE<br/>(<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>MAI PUȚIN<br/>FRECVENTE<br/>(<math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                                                                                                                                     | <b>RARE<br/>(<math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math>)</b> | <b>CU<br/>FRECVENȚĂ<br/>NECUNOSCUTĂ<br/>(care nu poate fi<br/>estimată din datele<br/>disponibile)</b>                                                                                                          |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale |                                                                          | Dispnee                                                                                                                                                                                                                                      | Epistaxis                                                               | Bronhospasm<br>Tuse<br>Hiperventilație<br>Hipoxie<br>Edem laringian<br>Edem faringian<br>Stop respirator<br>Insuficiență respiratorie<br>Iritație la nivelul gâtului<br>Tensiune la nivelul gâtului<br>Wheezing |
| Tulburări gastro-intestinale                     |                                                                          | Diaree<br>Constipație<br>Greață<br>Dureri abdominale<br>(Distensie abdominală, durere la nivelul abdomenului superior, disconfort abdominal)<br>Vărsături<br>Modificări de culoare a materiilor fecale                                       | Xerostomie<br>Dispepsie<br>Glosodinie                                   | Umflare a buzelor<br>Umflare a limbii                                                                                                                                                                           |
| Tulburări hepatobiliare                          |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                              | Valori anormale ale funcției hepatice                                   |                                                                                                                                                                                                                 |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat   |                                                                          | Erupție cutanată (erupție cutanată, generalizată, erupție cutanată pruriginoasă, urticarie)<br>Prurit (prurit generalizat)<br>Echimoze<br>Transpirație (hiperhidroză, transpirații nocturne)<br>Hiperpigmentare a pielii<br>Reacții cutanate |                                                                         | Angioedem                                                                                                                                                                                                       |



| <b>APARATE, SISTEME ȘI ORGANE</b>                                   | <b>FRECVENTE<br/>(<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b>                                                                                                                                           | <b>MAI PUȚIN<br/>FRECVENTE<br/>(<math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                                                                       | <b>RARE<br/>(<math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math>)</b> | <b>CU<br/>FRECVENȚĂ<br/>NECUNOSCUTĂ<br/>(care nu poate fi<br/>estimată din datele<br/>disponibile)</b>                        |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv            |                                                                                                                                                                                                                    | Durere sau rigiditate musculară/articulară (artralgie, mialgie, slăbiciune musculară, rigiditate musculo-scheletică)<br>Dorsalgii<br>Spasme musculare                          |                                                                         |                                                                                                                               |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare            | Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (echimoză la nivelul locului de administrare a injecției/perfuziei, durere, reacție, tumefiere, senzație de căldură, hemoragie, iritație, erupție cutanată) | Oboseală (astenie, oboseală)<br>Durere în regiunea toracică (disconfort în regiunea toracică, durere în regiunea toracică)<br>Frisoane<br>Febră (senzație de căldură, pirexie) |                                                                         | Modificare de culoare la nivelul locului de administrare a injecției<br>Prurit la nivelul locului de administrare a injecției |
| Investigații diagnostice                                            |                                                                                                                                                                                                                    | Creștere a valorii concentrației plasmatice a feritinei                                                                                                                        | Scădere a glicemiei                                                     | Puls absent<br>Scădere a saturației de oxigen                                                                                 |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate |                                                                                                                                                                                                                    | Contuzie                                                                                                                                                                       |                                                                         |                                                                                                                               |

#### Descrierea anumitor reacții adverse

În studiile clinice, reacțiile adverse care au determinat întreruperea tratamentului și care au apărut la  $\geq 2$  pacienți tratați cu Rienso au inclus hipotensiune arterială, tumefiere la nivelul locului de administrare a perfuziei, creștere a valorilor concentrației plasmatice a feritinei, durere la nivelul toracelui, diaree, amețeli, echimoză, prurit, insuficiență renală cronică și urticarie.

\*Reacții de hipersensibilitate letale și care au pus viața în pericol au fost observate cu Rienso după punerea pe piață (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studiile clinice cu privire la supradozajul cu Rienso la om. În perioada de după punerea pe piață, câțiva pacienți au prezentat un supradozaj cu Rienso, variind de la 1 g pe parcursul unei zile până la 2,5 g pe parcursul a 21 zile. S-a observat un singur caz de erupție cutanată minoră. Administrarea Rienso în exces poate determina acumularea fierului în locurile de depozitare, existând posibilitatea apariției hemosiderozei.

Monitorizarea periodică a parametrilor de laborator legați de depozitarea fierului, cum sunt concentrația plasmatică a feritinei și saturația transferinei, permite recunoașterea acumulării de fier. Cu toate acestea, este necesară prudență la interpretarea concentrațiilor plasmatice ale fierului în decurs de 24 de ore după administrarea Rienso, deoarece analizele de laborator pot supraevalua concentrația plasmatică a fierului și valoarea fierului legat de transferină, măsurând și cantitatea de fier din compoziția Rienso. Vezi pct. 4.4 pentru hemocromatoză, iar pentru recomandări privind modul de administrare, vezi pct. 4.2.

Supradozajul trebuie tratat, dacă este necesar, cu o substanță chelatoare de fier.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: nu este încă stabilită, codul ATC: nu este încă stabilit

#### Mecanism de acțiune

Rienso este un complex fier-carbohidrat coloidal. Include particule de oxid de fier, cu un nucleu de oxid de fier înconjurat de un înveliș din poliglucoză sorbitol-carboximetileter. Învelișul izolează fierul bioactiv de componentele plasmatice până când complexul fier-carbohidrat pătrunde în macrofagele din sistemul reticuloendotelial al ficatului, splinei și măduvei osoase. Fierul este eliberat apoi intracelular din complexul fier-carbohidrat în veziculele din macrofage. Ulterior, fierul fie pătrunde în fondul intracelular de depozitare a fierului (de exemplu feritină), fie este transferat pe transferina plasmatică pentru a fi transportat la celulele eritroide precursori, în scopul încorporării în hemoglobină.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Rienso (doză cumulativă de 1,02 grame) pentru tratamentul deficitului de fier la pacienții cu BRC cu anemie feriprivă au fost evaluate în trei studii clinice randomizate, deschise, controlate (Studiile 1, 2 și 3). Rezultatele principale privind eficacitatea în Ziua 35 din faza controlată a fiecărui studiu sunt prezentate în Tabelul 3. Acesta include modificarea medie și față de valoarea inițială în Ziua 35 a valorilor hemoglobinei (Hgb, g/dl), saturației transferinei (TSAT, %) și concentrației plasmatice a feritinei (ng/ml), precum și proporția subiecților responsivi din punctul de vedere al valorilor hemoglobinei în Ziua 35 (definită ca proporția subiecților care au prezentat o creștere a valorii Hgb de cel puțin 1,0 g/dl) în fiecare grup de tratament pentru Studiile 1, 2 și 3.

**Tabelul 3: Rezumatul criteriilor principale de eficacitate în Ziua 35 (populația cu intenție de tratament)**

| Criteriu principal de evaluare                                                                             | Studiul 1<br>Pacienți cu BRC care nu efectuează ședințe de dializă |                                 | Studiul 2<br>Pacienți cu BRC care nu efectuează ședințe de dializă |                                 | Studiul 3<br>Pacienți cu BRC care efectuează ședințe de dializă |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                            | Rienso<br>n = 226                                                  | Fier administrat oral<br>n = 77 | Rienso<br>n = 228                                                  | Fier administrat oral<br>n = 76 | Rienso<br>n = 114                                               | Fier administrat oral<br>n = 116 |
| Valoare Hgb inițială (medie ± AS, g/dl)                                                                    | <b>9,9</b><br>± 0,8                                                | <b>9,9</b><br>± 0,7             | <b>10,0</b><br>± 0,7                                               | <b>10,0</b><br>± 0,8            | <b>10,6</b><br>± 0,7                                            | <b>10,7</b><br>± 0,6             |
| Modificare a valorii Hgb față de valoarea inițială în Ziua 35 (medie ± DS, g/dl)                           | <b>1,2*</b><br>± 1,3                                               | <b>0,5</b><br>± 1,0             | <b>0,8*</b><br>± 1,2                                               | <b>0,2</b><br>± 1,0             | <b>1,0*</b><br>± 1,1                                            | <b>0,5</b><br>± 1,1              |
| Proporție de pacienți responsivi din punct de vedere al valorii Hgb (%)                                    | <b>51,8</b>                                                        | <b>19,5</b>                     | <b>39,0</b>                                                        | <b>18,4</b>                     | <b>49,1</b>                                                     | <b>25,0</b>                      |
| Valoare inițială a TSAT (medie ± DS, %)                                                                    | <b>9,8</b><br>± 5,4                                                | <b>10,4</b><br>± 5,2            | <b>11,3</b><br>± 6,1                                               | <b>10,1</b><br>± 5,5            | <b>15,7</b><br>± 7,2                                            | <b>15,9</b><br>± 6,3             |
| Modificare a TSAT față de valoarea inițială în Ziua 35 (medie ± DS, %)                                     | <b>9,2</b><br>± 9,4                                                | <b>0,3</b><br>± 4,7             | <b>9,8</b><br>± 9,2                                                | <b>1,3</b><br>± 6,4             | <b>6,4</b><br>± 12,6                                            | <b>0,6</b><br>± 8,3              |
| Valoare inițială a concentrației plasmatice a feritinei (medie ± DS, ng/ml)                                | <b>123,7</b><br>± 125,4                                            | <b>146,2</b><br>± 136,3         | <b>146,1</b><br>± 173,6                                            | <b>143,5</b><br>± 144,9         | <b>340,5</b><br>± 159,1                                         | <b>357,6</b><br>± 171,7          |
| Modificare a concentrației plasmatice a feritinei față de valoarea inițială în Ziua 35 (medie ± DS, ng/ml) | <b>300,7</b><br>± 214,9                                            | <b>0,3</b><br>± 82,0            | <b>381,7</b><br>± 278,6                                            | <b>6,9</b><br>± 60,1            | <b>233,9</b><br>± 207,0                                         | <b>-59,2</b><br>± 106,2          |

\*p ≤ 0,001 pentru criteriul principal de evaluare a eficacității

Hgb = hemoglobină, TSAT = saturație a transferinei; SD = deviație standard

În toate cele trei studii, pacienții cu BRC și anemie feriprivă au fost randomizați în grupurile de tratament cu Rienso sau cu fier administrat pe cale orală. Rienso a fost administrat sub forma a două injecții intravenoase de 510 mg (separate printr-un interval de 2-8 zile), iar fierul utilizat oral a fost administrat în doză totală zilnică de fier elementar de 200 mg, timp de 21 zile. Principalele rezultate ale studiului au evaluat modificarea valorii hemoglobinei față de valoarea inițială în Ziua 35. Studiile 1 și 2 au inclus pacienți cu BRC care nu efectuau ședințe de dializă în mod regulat, iar Studiul 3 a înscris pacienți cărora li se efectuau în mod regulat ședințe de hemodializă.

În Studiul 1, vârsta medie a pacienților a fost de 66 de ani (interval 23-95); 60% erau femei, 65% erau de rasă caucaziană, 32% de rasă negroidă și 2% aparțineau altor rase. În grupurile de tratament cu Rienso și cu fier administrat pe cale orală, la 42%, respectiv la 44% dintre pacienți li s-au administrat substanțe de stimulare a eritropoiezei (ASE) la momentul inițial.

În Studiul 2, vârsta medie a pacienților a fost de 65 de ani (interval 31-96); 61% erau femei, 58% erau de rasă caucaziană, 35% de rasă negroidă și 7% aparțineau altor rase. În grupurile de tratament cu Rienso și cu fier administrat pe cale orală, la 36%, respectiv la 43% dintre pacienți li s-au administrat ASE la momentul inițial.

În Studiul 3, vârsta medie a pacienților a fost de 60 de ani (interval 24-87); 43% erau femei, 34% erau de rasă caucaziană, 59% de rasă negroidă și 7% aparțineau altor rase. Tuturor pacienților li s-au administrat ASE la momentul inițial.

După finalizarea fazei controlate a fiecăruia dintre studiile de Fază 3, pacienții care prezentau deficit de fier și anemie au putut fi rețrați opțional și li s-au administrat încă două injecții intravenoase cu Rienso, a câte 510 mg, pentru a se obține o doză cumulativă totală de 2,04 g. În total, la 69 de pacienți s-a administrat o doză cumulativă totală de 2,04 g. Reacțiile adverse după această administrare repetată de Rienso au fost similare în ceea ce privește caracterul și frecvența cu cele observate după primele două injecții intravenoase.

În cadrul unui studiu încrucișat, controlat cu placebo, la 713 pacienți cu BRC s-a administrat randomizat o doză unică de Rienso a 510 mg și placebo. Reacțiile adverse raportate la acești pacienți au fost similare în ceea ce privește caracterul și frecvența cu cele observate în celelalte studii clinice.

#### Datele de după punerea pe piață, provenind din clinicile de dializă din Statele Unite ale Americii

Datele retrospective provin din studiile observaționale efectuate în trei clinici mari de hemodializă din SUA, de-a lungul unei perioade de 1 an, în cadrul cărora au fost tratați peste 8600 pacienți, acestora fiindu-le administrate mai mult de 33300 doze de Rienso; la aproape 50% dintre pacienți s-au administrat doze repetate – 4 sau mai multe doze. Valoarea medie a hemoglobinei a crescut (0,5-0,9 g/dl) după tratament și s-a stabilizat în intervalul 11-11,7 g/dl de-a lungul perioadei de 10 luni de după administrare; nu au fost identificate semnale noi, legate de siguranță, după administrarea de doze repetate.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rienso la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul anemiei feriprive (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Profilul farmacocinetic (PK) al Rienso a fost examinat la subiecți sănătoși și la pacienți cu BRC stadiul 5D care efectuează ședințe de hemodializă. La om, Rienso a prezentat o eliminare din plasmă dependentă de doză, cu capacitate limitată, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 16 ore. Clearance-ul (Cl) a scăzut odată cu creșterea dozei de Rienso. Volumul de distribuție (Vd) a fost în concordanță cu volumul plasmatic, iar concentrația plasmatică maximă medie observată ( $C_{max}$ ) și valorile timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) au crescut odată cu creșterea dozei. Valorile estimate ale Cl și Vd după administrarea intravenoasă a două doze de Rienso a 510 mg în interval de 24 ore au fost de 69,1 ml/oră, respectiv de 3,3 l. Valoarea  $C_{max}$  și timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime ( $t_{max}$ ) au fost de 206 μg/l, respectiv de 0,32 ore. Viteza de perfuzare nu a avut nicio influență asupra parametrilor farmacocinetici ai Rienso. Nu s-au observat diferențe ale parametrilor farmacocinetici ai Rienso legate de sex. Rienso nu s-a eliminat prin hemodializă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după administrarea de doze repetate, genotoxicitatea, toleranța locală și imunotoxicitatea. Într-un studiu de toxicitate după administrarea de doze repetate, cu durată de 4 săptămâni, efectuat la șobolani, după o perioadă de recuperare de 26 de

săptămâni la femele au fost observate modificări hepatice (hemoragie focală sau multifocală, necroză hemoragică, inflamație cronică și/sau hiperplazie de canal biliar) (din punct de vedere al siguranței, s-au administrat doze echivalente cu doza cumulativă la om de 5,1 ori și de 10,5 ori mai mari decât doza terapeutică cumulativă administrată la om ( $2 \times 510$  mg Fe), luându-se în calcul un pacient cu greutatea de 60 kg). În acest studiu sau într-un studiu de toxicitate după administrare de doze repetate cu durată de 13 săptămâni efectuat la șobolani (fără perioadă de recuperare) nu au fost observate astfel de efecte la masculi. Așa cum se observă din datele clinice, nu există dovezi că aceste efecte observate la femele de șobolan sunt relevante la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu Rienso.

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității sau funcției de reproducere globale la șobolani cărora li s-a administrat Rienso intravenos în doze de până la 18 mg Fe/kg și zi (doza echivalentă la om 2,9 mg Fe/kg și zi).

La șobolani, administrarea Rienso în perioada de organogeneză, în doze toxice pentru mamă, de 100 mg Fe/kg și zi, a determinat o scădere a greutății fetoșilor.

La iepuri, administrarea Rienso în perioada de organogeneză a determinat scăderea greutății fetoșilor și malformații ale extremităților și/sau ale țesuturilor moi (mal rotație sau flexie a membrelor anterioare și mal rotație a membrelor posterioare, hidrocefalie internă, absență a creierului, palatoschizis și microglosie), în cazul administrării de doze mari, de 45,3 mg Fe/kg și zi (doza umană echivalentă 14,6 mg Fe/kg și zi), acestea fiind doze care au determinat doar o minimă toxicitate maternă.

În cadrul unui studiu de dezvoltare prenatală și postnatală efectuat la șobolani, maturizarea sexuală a fost întârziată la puii masculi, în cazul administrării de doze mari, de 60 mg Fe/kg și zi (doza umană echivalentă 9,7 mg Fe/kg și zi). La puii femele din cadrul grupurilor la care s-au administrat doze medii de 30 mg Fe/kg și zi și doze mari de 60 mg Fe/kg și zi (doza umană echivalentă 4,8 mg Fe/kg și zi, respectiv 9,7 mg Fe/kg și zi), maturizarea sexuală a fost întârziată și s-a observat o întrerupere a ciclului estral la unele femele. Capacitatea de a produce descendenți (competența reproductivă) s-a redus la masculii cărora li s-au administrat doze mari și la femelele cărora li s-au administrat doze medii și mari, indiferent dacă masculii F1 au fost împerecheați cu femele F1 sau dacă masculii F1 au fost împerecheați cu femele netratate și invers.

În cadrul unui studiu cu privire la alăptare efectuat la șobolani, după administrarea intravenoasă unică a aproximativ 100 mg Fe/kg (doza umană echivalentă 16,1 mg Fe/kg, de aproximativ 2 ori mai mare decât doza recomandată la om de 510 mg, pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) la femelele de șobolan care alăptează, la 10-11 zile după fătare, s-a observat o excreție minimă în lapte a Rienso sau a radioactivității derivate din Rienso, fie sub formă de  $^{59}\text{Fe}$  nemarcat, fie sub formă de substanță marcată cu  $^{14}\text{C}$ , care a atins concentrația maximă la 8-24 ore după administrare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Poliglucoză-sorbitol carboximetileter (PSC)  
Manitol  
Apă pentru preparate injectabile  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

## 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

## 6.3 Perioada de valabilitate

48 luni.

Perioada de valabilitate după prima deschidere și după diluarea pentru perfuzie:

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 96 de ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare în uz, înainte de utilizare, reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu vor depăși 4 ore la 25 °C.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Rienso trebuie amestecat numai cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză sterilă 5% până la o concentrație finală de 2-8 mg fier per ml.

Nu este permisă utilizarea altor soluții de diluare și a altor medicamente la administrare intravenoasă. Pentru instrucțiuni de diluare, vezi pct. 4.2.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

17 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc clorobutilic) și sigiliu sub formă de capsă din aluminiu.

Disponibil în ambalaje cu 1, 2, 6 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### *Administrarea Rienso*

Flacoanele sunt pentru o singură utilizare.

Înainte de administrare, flacoanele trebuie inspectate vizual pentru a se asigura absența particulelor și a deteriorării.

Rienso trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă, la nivelul unui loc de abord venos nou sau deja existent.

Administrarea trebuie să se realizeze astfel:

### Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă:

Administrarea trebuie să înceapă în momentul în care valorile tensiunii arteriale sunt stabilizate și a trecut cel puțin o oră din ședința de hemodializă.

Pentru toți pacienții:

- Se administrează Rienso în perfuzie, după cum urmează:
  - o 510 mg (un flacon) diluat în 50-250 ml de clorură de sodiu sterilă 0,9% sau glucoză sterilă 5%, administrată într-un interval de cel puțin 15 minute (concentrație de 2-8 mg fier per ml).
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de reacții de hipersensibilitate, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale și a pulsului pe durata și timp de cel puțin 30 minute după fiecare perfuzie cu Rienso. În plus, pacienții trebuie plasați în decubit dorsal sau semi-decubit pe durata perfuziei și timp de cel puțin 30 de minute după aceea.
- Se administrează un singur flacon sub formă de perfuzie. Un al doilea flacon de medicament va fi administrat sub formă de perfuzie după două până la opt zile, dacă este indicat.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 Iunie 2012

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Anterior utilizării Rienso în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional urmărește evidențierea riscurilor și a avertismentelor privind reacțiile de hipersensibilitate și monitorizarea pacienților în timpul administrării și ulterior acesteia.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru unde Rienso este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/îngrijitorii care se preconizează că vor utiliza Rienso au acces la/li se pune la dispoziție următorul pachet educațional:

- Lista de verificare a profesionistului din domeniul sănătății
- Card de avertizare pentru pacient

Lista de verificare a profesionistului din domeniul sănătății va conține următoarele mesaje:

- Lista de verificare va include căsuțe pentru bifarea și documentarea următoarelor:
  - o Confirmarea condițiilor adecvate (echipament de resuscitare de urgență disponibil) înainte de administrarea ferumoxitol
  - o Eligibilitatea pacientului
  - o Contraindicații și avertismente
  - o Durata administrării
  - o Poziția semișezândă în timpul administrării
  - o Durata monitorizării pacienților după administrare.

Cardul de avertizare pentru pacient va conține următoarele mesaje-cheie:

- Informații cu privire la riscul crescut de reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv letale: contraindicații, populații speciale de pacienți (de exemplu femei însărcinate, persoane în vârstă), avertismente, simptome de reacții de hipersensibilitate, monitorizarea de către profesioniștii în domeniul sănătății timp de 30 de minute după administrare, avertisment privind debutul tardiv al reacțiilor alergice.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

| Condiție                                                                                                                                                                                                                                 | Data              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| DAPP va efectua un SSPA pentru a caracteriza mai aprofundat preocupările de siguranță legate de reacțiile de hipersensibilitate. Studiul va trebui să fie reflectat și în depunerea PMR actualizat. Raportul final al studiului până la: | 31 iulie 2016     |
| DAPP va efectua un studiu pentru a investiga mecanismul hipersensibilității asociate cu expunerea la ferumoxitol, conform unui protocol convenit de CHMP. Raportul final al studiului până la:                                           | 31 octombrie 2016 |

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

#### **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie (ambalaj cu 1, 2, 6 sau 10 flacoane)

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rienso 30 mg/ml soluție perfuzabilă  
Fier sub formă de ferumoxitol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml conține 30 mg de fier  
510 mg fier/17 ml

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  
Poliglucoză-sorbitol carboximetiler (PSC)  
Manitol  
Apă pentru preparate injectabile  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție perfuzabilă  
1 flacon  
2 flacoane  
6 flacoane  
10 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Numai pentru administrare intravenoasă.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.  
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

*Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille*

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Eticheta flaconului**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Rienso 30 mg/ml perfuzabilă  
Fier sub formă de ferumoxitol  
Numai pentru administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

510 mg/17 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Rienso 30 mg/ml soluție perfuzabilă**

Fier sub formă de ferumoxitol

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi punctul 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Rienso și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Rienso
3. Cum se administrează Rienso
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rienso
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Rienso și pentru ce se utilizează**

Rienso este un preparat cu fier, conținând substanța activă ferumoxitol, care se administrează prin perfuzie într-o venă. Se utilizează pentru tratamentul anemiei feriprive, determinată de lipsa fierului depozitat, la pacienții adulți care au funcția rinichilor redusă.

Fierul este un element esențial, necesar pentru producerea hemoglobinei, o moleculă din globulele roșii, care permite faptul ca oxigenul să fie transportat în tot organismul. Dacă nu există suficient fier în organism, hemoglobina nu se poate forma, rezultând anemie (valoare mică a hemoglobinei).

Scopul tratamentului cu Rienso este reprezentat de refacerea depozitelor de fier din organism.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Rienso**

Înainte de a vi se prescrie Rienso, medicul vă va efectua o analiză de sânge, pentru a se asigura că aveți anemie feriprivă.

#### **Nu trebuie să vi se administreze Rienso:**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la medicament sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate în punctul 6).
- dacă aveți antecedente de alergii la medicamente sau ați suferit reacții alergice (de hipersensibilitate) grave la alte medicamente cu fier injectabile.
- dacă aveți supraîncărcare cu fier (prea mult fier în organism).
- dacă anemia dumneavoastră nu este cauzată de un deficit de fier.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să vi se administreze Rienso, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați avut vreodată o alergie la un medicament.
- dacă aveți lupus eritematos sistemic.
- dacă aveți poliartrită reumatoidă.
- dacă aveți astm bronșic sever, eczeme sau alte alergii.
- dacă aveți o problemă cu ficatul.
- dacă aveți probleme cu sistemul imunitar.
- dacă aveți orice infecții, incluzând infecții care s-au răspândit în sângele dumneavoastră.
- dacă sunteți programat să vi se efectueze imagistică prin rezonanță magnetică (scanare RM), deoarece acest medicament poate influența interpretarea analizei. Din același motiv, adresați-vă medicului sau radiologului dumneavoastră dacă vi s-a administrat Rienso în ultimele 6 luni și ulterior este programată o scanare RM.

Rienso poate influența interpretarea rezultatelor analizei fierului din sânge.

### **Copii și adolescenți**

Rienso nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Rienso împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina**

Rienso nu a fost studiat la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere. Dacă sunteți gravidă, nu trebuie să vi se administreze Rienso.

Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă de contracepție pe durata tratamentului.

Dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Medicul va decide dacă trebuie să luați sau nu acest medicament.

### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă substanța activă din acest medicament poate trece în laptele matern. Dacă alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra Rienso.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele persoane pot prezenta amețeli, confuzie sau vertij după ce li se administrează tratamentul. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun fel de unelte sau utilaje.

### **Rienso conține etanol și sodiu**

Acest medicament conține cantități mici de etanol (alcool), sub 100 mg per flacon a 17 ml.

Acest medicament conține sub 23 mg sodiu per flacon a 17 ml, adică practic nu conține sodiu.

## **3. Cum se administrează Rienso**

Medicul dumneavoastră va decide cât de mult Rienso vi se va administra, pe baza greutății dumneavoastră și a rezultatelor analizei de sânge. Tratamentul care vi se va administra poate fi de 1 sau 2 flacoane de Rienso (fiecare a câte 510 mg) în perfuzie, și fiecare doză vi se va administra prin perfuzie într-o venă. La pacienții cărora li se administrează două flacoane, al doilea flacon se va administra prin perfuzie la interval de două până la opt zile de la prima perfuzie. Medicul dumneavoastră va decide dacă este necesară administrarea de doze suplimentare de Rienso și pentru cât timp. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza rezultatele analizelor de sânge, pentru a evita acumularea de fier.

Medicul sau asistenta medicală va administra Rienso prin perfuzie într-o venă. Veți fi întins pe spate, iar tensiunea arterială și pulsul dumneavoastră vor fi monitorizate. Rienso va fi administrat într-un mediu în care orice reacție alergică poate beneficia de tratament adecvat și prompt.

Veți fi monitorizat cu atenție în timpul perfuziei și cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie de către medic sau de asistenta medicală. Anunțați imediat medicul sau asistenta medicală dacă nu vă simțiți bine. Ei ar putea lua decizia de a opri perfuzia.

Dacă efectuați ședințe de hemodializă, este posibil să vi se administreze Rienso în perfuzie într-un interval de 15 minute în timpul unei ședințe de dializă.

#### **Dacă vi se administrează mai mult Rienso decât trebuie**

Supradozajul poate determina acumularea fierului în corpul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza valoarea fierului, pentru a evita acumularea de fier.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### ***Reacții adverse grave:***

Spuneți-i imediat medicului sau asistentei medicale dacă în timpul sau la scurt timp după tratament manifestați oricare dintre următoarele semne și simptome care indică **reacții adverse grave**: erupție pe piele, mâncărimi, amețeli (care apar brusc), vertij, umflare (progresivă), dificultăți la respirație, respirație șuierătoare sau orice alte probleme ați putea avea.

La unii pacienți aceste reacții alergice pot deveni grave sau pot pune viața în pericol (cunoscute și sub denumirea de reacții anafilactice). Aceste reacții pot fi asociate cu complicații la nivelul inimii și sistemului circulator, pierderea conștienței și pot avea ca rezultat decesul. Dacă aveți vârsta de peste 65 de ani sau aveți o afecțiune de bază, cum ar fi boală de ficat sau de inimă, riscul de a suferi consecințe severe, inclusiv moartea, ar putea fi mai ridicat după o reacție alergică gravă.

Medicii sunt avertizați cu privire la posibilitatea apariției acestor reacții adverse și vă vor monitoriza pe parcursul administrării perfuziei și timp de cel puțin 30 minute după perfuzie; de asemenea, dacă este necesar, au la dispoziție tratamente de urgență.

***Alte reacții adverse pe care trebuie să le aduceți la cunoștința medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă devin grave:***

##### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

- sângerare, umflare, vânătași, durere, erupție pe piele, iritație sau senzație de căldură la locul perfuziei/injecției

##### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):**

- amețeli
- tensiune arterială mică
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- senzație de somnolență sau somnolență
- înroșire trecătoare la nivelul feței, bufeuri de căldură
- transpirație (inclusiv transpirații nocturne)

- frisoane
- tensiune arterială mare (creștere bruscă a presiunii sângelui)
- erupție pe piele, mâncărime, închidere la culoare a unor zone de la nivelul pielii sau unghiilor, învinețire, urticarie
- senzație de de arsură la nivelul pielii
- scurtare a respirației
- diaree
- constipație
- durere/disconfort la nivelul stomacului
- distensie la nivelul stomacului sau balonare
- greață, vărsături
- scaune decolorate
- modificări ale gustului
- creștere sau scădere a poftei de mâncare
- durere, slăbiciune sau rigiditate musculară/la nivelul articulațiilor, spasme musculare
- durere de cap
- durere/disconfort la nivelul pieptului
- durere de spate
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (de exemplu modificări ale valorilor parametrilor fierului)
- reacții alergice, incluzând reacții alergice severe, (vezi paragraful “reacții alergice severe”)

**Reacții adverse rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- senzație de arsură, înțepături, amorțeală sau furnicături la nivelul pielii
- deshidratare
- deranjamente stomacale/indigestie
- sângerări nazale
- gură uscată
- senzație de arsură sau furnicături la nivelul limbii/gurii
- creștere a secreției lacrimale
- vedere încețoșată
- gută
- rezultate anormale la analizele de sânge (scădere a glicemiei, creștere a concentrației de potasiu, valori anormale ale testelor funcției ficatului, creștere a numărului unui anumit tip de globule albe, adică eozinofilie)

**Reacții adverse cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Următoarele reacții adverse grave au fost raportate la scurt timp după administrarea Rienso:

- reacții alergice care pot pune viața în pericol și reacții alergice letale (hipersensibilitate anafilactică/de tip anafilactic)
- complicații cardiovasculare (afectează inima și vasele de sânge), incluzând infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, palpitații, dilatare a vaselor de sânge, modificări ale frecvenței pulsului, incluzând puls slab/absent, oprire a bătăilor inimii, oprire a inimii și a respirației, colorare în albastru a pielii și/sau a mucoaselor din cauza lipsei de oxigen din sânge (cianoză)
- leșin/pierdere a conștienței/lipsă de reacție
- umflare bruscă a pielii sau mucoaselor (angioedem), erupție pe piele
- respirație șuierătoare (bronhospasm), tuse, umflare la nivelul căilor respiratorii superioare, dificultăți la respirație (modificare a frecvenței respirațiilor), incapacitatea de a respira
- iritație în gât, tensiune la nivelul gâtului, umflare a buzelor, umflare a limbii
- modificare de culoare la locul de administrare a injecției, mâncărime și modificare de culoare la locul de administrare a injecției

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa**

cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rienso**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Înainte de administrare, flacoanele vor fi inspectate de către persoana care administrează medicamentul, pentru depistarea eventualelor semne de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rienso**

- Substanța activă este fierul -sub formă de ferumoxitol 30 mg/ml.
- 1 ml soluție perfuzabilă conține 30 mg fier sub formă de ferumoxitol.
- 17 ml soluție perfuzabilă conține 510 mg fier sub formă de ferumoxitol.
- Celelalte componente sunt manitol, poliglucosă-sorbitol carboximetiler (PSC), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Rienso și conținutul ambalajului**

Rienso este o soluție perfuzabilă de culoare neagră până la brun roșcat.

Rienso este furnizat în flacoane din sticlă care conțin 17 ml soluție injectabilă.

Rienso este disponibil în ambalaje cu 1, 2, 6 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Danemarca

Tel.: +45 4677 1111

Fax: +45 4675 6640

Fabricantul:

Takeda Italia S.p.A.

Via Crosa, 86

28065 Cerano (NO)

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

**Lietuva**

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

**България**

Такеда България

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium

Tél./Tel: +32 2 464 06 11

[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 234 722 722

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

**Danmark**

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

**Malta**

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

**Deutschland**

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

**Nederland**

Takeda Nederland bv

Tel: +31 23 56 68 777

[nl.medical.info@takeda.com](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

**Eesti**

Takeda Pharma AS

Tel: +372 6177 669

**Norge**

Takeda Nycomed AS

Tlf: + 47 6676 3030

[infonorge@takeda.com](mailto:infonorge@takeda.com)

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε

Τηλ: +30 210 6729570

[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 800-20 80 50

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.

Tel: +34 917 14 99 00

[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)

**Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

**France**

Takeda France S.A.S

Tél: +33 1 46 25 16 16

**Portugal**

Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel: +351 21 120 1457

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 377 88 96

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 335 03 91

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited

Tel: +353 (0) 1 6420021

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija

Tel: +386 (0) 59 082 480

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății (vezi punctul 3):**

#### *Administrarea Rienso*

Rienso trebuie administrat numai atunci când este imediat disponibil personal instruit să evalueze și să abordeze terapeutic reacțiile anafilactice. Rienso trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă la nivelul unui loc de abord venos nou sau deja existent.

Administrarea trebuie să se realizeze astfel:

#### Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă:

Administrarea trebuie să înceapă în momentul în care valorile tensiunii arteriale sunt stabilizate și a trecut cel puțin o oră din ședința de hemodializă.

#### Pentru toți pacienții:

- Se administrează Rienso în perfuzie, după cum urmează:
  - 510 mg (un flacon) diluat în 50-250 ml de clorură de sodiu sterilă 0,9% sau glucoză sterilă 5%, administrată într-un interval de cel puțin 15 minute (concentrație de 2-8 mg fier per ml).
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de reacții de hipersensibilitate, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale și a pulsului pe durata și timp de cel puțin 30 minute după fiecare perfuzie cu Rienso. În plus, pacienții trebuie plasați decubit dorsal sau semi-decubit pe durata perfuziei și timp de cel puțin 30 de minute după aceea.
- Se administrează un singur flacon sub formă de perfuzie. Un al doilea flacon de medicament va fi administrat sub formă de perfuzie după două până la opt zile, dacă este indicat, conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### Incompatibilități

- Rienso nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția fluidelor perfuzabile menționate mai jos.
- Rienso trebuie amestecat numai cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză sterilă 5% până la o concentrație de 2-8 mg fier per ml.
- Nu vor fi utilizate alte soluții de diluare și alte medicamente la administrarea intravenoasă.

#### Supradozaj

- Supradozajul trebuie tratat, dacă este necesar, cu o substanță chelatoare de fier. A se vedea Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct.4.9, pentru mai multe informații.

#### Stabilitate și păstrare

- Perioadă de valabilitate – 48 luni
- Perioada de valabilitate după prima deschidere și după diluarea pentru perfuzie: Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 96 de ore la 25 °C
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere sau imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare în uz, înainte de utilizare, reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu vor depăși 4 ore la 25 °C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se congela.



#### **ANEXA IV**

#### **CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE CARE RECOMANDĂ MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS Rienso, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

### Reacții de hipersensibilitate

Cumulativ au fost raportate 21 de cazuri de hipersensibilitate (8 grave, 13 non-grave) în timpul studiilor clinice. Cumulativ, de la acordarea autorizației de punere pe piață până la închiderea bazei de date (DLP) pentru RPAS-ul curent, un total de 527 de cazuri de reacții de hipersensibilitate raportate ulterioare punerii pe piață, dintre care mai mult de 50% au fost grave, inclusiv reacții alergice care pun viața în pericol (264 grave, 263 non-grave). În total au fost raportate cumulativ 42 cazuri letale. 29 dintre acestea au fost asociate cu reacții de hipersensibilitate. În limitele inerente raportării ulterioare punerii pe piață, poate fi calculată următoarea rată de raportare: la 30 iunie 2014, rata cumulativă globală de raportare a hipersensibilității, ulterioară punerii pe piață, bazată pe 2 g per persoană per an este:  $527/266.914 \times 100 = 0.20\%$ . În perioada vizată de RPAS au fost raportate 45 de cazuri noi de reacții de hipersensibilitate: 24 grave, inclusiv un caz letal deja raportat ca parte a RPAS-ului anterior sub titlul de informație de ultimă oră, și 21 de cazuri non-grave.

După DLP pentru prezentul RPAS au fost raportate 6 cazuri letale suplimentare de reacții de hipersensibilitate cu ferumoxitol. Două dintre aceste raportări au fost incluse de DAPP în acest RPAS sub titlul de informații de ultimă oră. Cele patru cazuri suplimentare au fost raportate după ce acest RPAS a fost prezentat spre evaluare. Toate cele șase cazuri letale de hipersensibilitate au fost raportate în SUA și au afectat pacienți vârstnici (> 65 de ani) cu comorbidități. Un pacient avea antecedente de alergii la medicamente. În 5 din aceste 6 cazuri, ferumoxitol a fost administrat intravenos (prin injecție rapidă sau lentă); pentru cel de-al șaselea caz, metoda de administrare este necunoscută.

Trebuie remarcat faptul că 28 dintre cele 35 de cazuri letale de reacții de hipersensibilitate au apărut la pacienții vârstnici (> 65 de ani). Nu există dovezi că riscul de reacții de hipersensibilitate ca atare este crescut la pacienții vârstnici, dar acești pacienți au un risc crescut de complicații.

Având în vedere numărul cumulativ de cazuri raportate de reacții de hipersensibilitate (grave, non-grave), inclusiv 35 de cazuri letale, PRAC a analizat noi măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, pe lângă cele puse deja în aplicare, ca parte a RPAS-ului precedent, și a recomandat adăugarea la pct. 4.4 al RCP a unei avertizări cu privire la severitatea rezultatului reacțiilor de hipersensibilitate la pacienții în vârstă de peste 65 de ani sau cu comorbidități.

### Interferența cu imagistica prin rezonanță magnetică (RM)

Până în prezent nu au fost primite rapoarte spontane ulterioare punerii pe piață privind interferența cu RM. În cadrul acestui RPAS, DAPP a pus la dispoziție o analiză suplimentară a publicațiilor de specialitate, care identifică 9 publicații relevante ce abordează ferumoxitol și RM. Au fost publicate patru rapoarte de caz care descriu efectele supraparamagnetice ale ferumoxitolului la imagistica RM, fiind subliniată importanța ca radiologii să aibă cunoștință dacă unui pacient i s-a administrat recent ferumoxitol. Pe baza unui număr limitat de rapoarte de caz, influența ferumoxitolului asupra interpretării RM, datorită structurii sale cristaline unice, pare să fie consemnată în principal în primele săptămâni după administrare și, pe baza datelor la animale, a dispărut în termen de 3 luni. DAPP consideră că RCP actual pentru UE reflectă cu acuratețe publicațiile actuale și oferă îndrumări adecvate pentru practicanții din UE. DAPP acceptă totuși că Rostoker și Cohen recomandă un minim de 6 luni de la administrarea ferumoxitolului, concluzie pe care au obținut-o pe baza studiului cu 6 voluntari sănătoși, publicat de Storey și colab. Prin urmare, DAPP a propus în cadrul acestui RPAS modificarea avertizării actuale de la pct. 4.4 din RCP, pentru a reflecta faptul că interferența cu RM se poate produce până la 6 luni după administrarea de ferumoxitol, ceea ce s-a convenit cu PRAC.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind reacțiile de hipersensibilitate și interferența cu imagistica prin rezonanță magnetică (RM), PRAC consideră că modificarea informațiilor despre medicament este justificată.

CHMP este de acord cu concluziile științifice ale PRAC.

**Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru Rienso CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține substanța activă ferumoxitol este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață.

Produsul medicinal nu mai este autorizat