

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rienso 30 mg/ml infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml av lösningen innehåller 30 mg järn som ferumoxytol.

Varje ampull med 17 ml av lösningen innehåller 510 mg järn som ferumoxytol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Svart till rödbrun lösning

Osmolalitet: 270-330 mosm/kg

pH: 6,5 till 8,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rienso är avsett för intravenös behandling av järnbristanemi hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom (CKD).

Diagnosen järnbrist måste vara baserad på tillämpliga laboratorietester (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Rienso ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i lokaler där utrustning för återupplivning garanterat är tillgängliga.

Patienter ska följas noga med avseende på tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner. Detta ska omfatta uppföljning av blodtryck och puls under och i minst 30 minuter efter varje Rienso-infusion. Dessutom ska patienterna inta en liggande eller halvsittande ställning under och i minst 30 minuter efter infusionen (se avsnitt 4.4).

Dosering

Behandling

Den behandling som rekommenderas för Rienso baseras på patientens hemoglobinnivå före behandlingen samt kroppsvikt enligt tabell 1.

Varje dos om 510 mg administreras som en intravenös infusion i minst 15 minuter. För patienter som får två doser ska den andra infusionen på 510 mg administreras 2 till 8 dagar senare enligt tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad doseringstabell för administrering av Rienso

| Hemoglobin | Total mängd Rienso att administrera mg järn (antal ampuller) | |
|---------------------------|---|------------------------------|
| | ≤50 kg kroppsvikt | >50 kg kroppsvikt |
| >10-12 g/dl (100-120 g/l) | 510 mg järn (1 ampull) | 2 x 510 mg järn (2 ampuller) |
| ≤10 g/dl (100 g/l) | 2 x 510 mg järn (2 ampuller) | 2 x 510 mg järn (2 ampuller) |

Maximal dos är 1020 mg (2 ampuller) och två doser Rienso får inte administreras samtidigt.

Rienso ska inte ges till patienter om deras hemoglobin är högre än 12 g/dl (120 g/l), serumtransferrinmättnad (TSAT) är högre än 50 % eller ferritinnivån är högre än 800 ng/ml (se avsnitt 4.4)

Patienterna bör bedömas på nytt tidigast en månad efter att behandlingen av Rienso har avslutats och bedömningen bör innefatta laboratorietestning av hematologiska och blodjärnsparametrar.

Ytterligare behandling

För att bibehålla hemoglobinvärdena kan ytterligare behandling av Rienso ges efter det att patienten har bedömts på nytt och att man har bekräftat järnbrist. För underhållsbehandling och patientövervakning rekommenderas att man följer gällande riktlinjer (t.ex. Revised European Best Practice Guidelines).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Rienso hos barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Därför ska inte Rienso administreras till barn och ungdomar under 18 års ålder (se avsnitt 5.1).

Särskild population – patienter som får hemodialys

För patienter som får hemodialys, ska Rienso administreras när blodtrycket är stabilt och patienten har genomgått minst en timme hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Rienso har inte specifikt studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Den kliniska erfarenheten är begränsad till 8 patienter. Hos patienter med nedsatt leverfunktion ska parenteralt järn endast administreras efter noggrann bedömning av risker och nytta. Ingen förändring av doseringen i tabell 1 rekommenderas.

Administreringsätt

Intravenös användning via infusion.

Rienso ska administreras som en infusion utspädd i 50-250 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning eller steril 5 % glukoslösning i minst 15 minuter (se avsnitt 6.3 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Användning av Rienso är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, Rienso eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter med känd läkemedelsallergi, inklusive överkänslighet mot andra parenterala järnprodukter
- Tecken på järnöverbelastning
- Anemi som inte orsakats av järnbrist

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Parenteralt administrerade järnpreparat kan ge upphov till överkänslighetsreaktioner inklusive allvarliga och potentiellt dödliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner. Överkänslighetsreaktioner har även rapporterats när tidigare doser av parenterala järnkomplex inte har resulterat i några oönskade effekter.

Risken är större för patienter med konstaterade allergier inklusive läkemedelsallergier, däribland patienter med svår astma, eksem eller andra atopiska allergier i anamnesen (se avsnitt 4.3). Det finns även en ökad risk för överkänslighetsreaktioner mot parenterala järnkomplex hos patienter med immunologiska eller inflammatoriska tillstånd (t.ex. systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit).

Rienso ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat finns tillgängliga. Patienter ska följas noga med avseende på tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner. Detta ska omfatta uppföljning av blodtryck och puls under och i minst 30 minuter efter varje Rienso-infusion. Dessutom ska patienten inta en liggande eller halvsittande ställning under och i minst 30 minuter efter infusionen.

Om överkänslighetsreaktioner eller tecken på intolerans uppkommer under administrering måste behandlingen stoppas omedelbart. Lokaler för hjärt-lungräddning och utrustning för hantering av akuta anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska finnas tillgängliga, inklusive en injicerbar 1:1 000 adrenalinlösning. Ytterligare behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider ges efter behov.

Dödliga och livshotande överkänslighetsreaktioner har observerats vid användning av Rienso efter introduktionen på marknaden. Kliniska rapporter har omfattat reaktioner av anafylaktisk typ som visar sig som hjärtstopp/kardiorespiratoriskt stopp, kliniskt signifikant hypotension, synkope och responsbortfall (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter (>65 år) eller patienter med multipla komorbiditeter som får en allvarlig överkänslighetsreaktion kan få svårare följder.

Hypotension

Svåra biverkningar av kliniskt signifikant hypotension har rapporterats. Hypotension kan följa efter administreringen av Rienso med eller utan medföljande tecken på överkänslighet (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på hypotension efter varje administrering av Rienso.

Järnöverbelastning

Rienso ska inte administreras till patienter med järnöverbelastning. Rienso får inte ges till patienter om deras hemoglobin är högre än 12 g/dl (120 g/l), serumtransferrinmättnad (TSAT) är högre än 50 % eller ferritinnivån är högre än 800 ng/ml (se avsnitt 4.2).

Immunologisk sjukdom eller infektion

Parenteralt järn ska användas med försiktighet vid fall av immunologisk sjukdom eller vid akut eller kronisk infektion. Rienso rekommenderas inte för patienter med pågående bakteremi.

Ytterligare behandling/Långtidsbehandling

Begränsade data från kliniska studier finns tillgänglig gällande ytterligare behandlingar med Rienso och det finns inga tillgängliga data från kliniska studier för upprepad långtidsbehandling. För information efter introduktion på marknaden se avsnitt 5.1.

Etanol och natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per 17 ml-ampull. Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per 17 ml-ampull, dvs. är i princip natriumfri.

Magnetresonanstomografi (MRT)

Administrering av Rienso kan ge övergående effekter på den diagnostiska förmågan för MRT.

Planerade MRT-studier ska genomföras före administreringen av Rienso.

Verkan av vaskulär MRT varar i ungefär 1–2 dagar medan vävnadsdiagnostisk avbildning kan påverkas i upp till 6 månader.

MRT-bilder kan analyseras tidigare om den som tolkar bilderna är medveten om den nyligen utförda administreringen av Rienso eller genom användning av T1- eller protondensitetsviktade MRT-pulssekvenser.

Rienso påverkar inte röntgen, skiktröntgen, positronemissionstomografi (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), ultraljud eller nukleärmedicinsk avbildning.

Interferens med serologisk testning

Under 24 timmar efter administreringen av Rienso kan laboratorieanalyser överskatta serumjärn och transferrinbundet järn genom att även mäta järnet i Rienso-komplexet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier mellan läkemedel har utförts. Som med alla parenterala järnpreparat reduceras absorptionen av oralt järn när detta administreras samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av Rienso till gravida kvinnor. Studier på djur har påvisat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Därför krävs en noggrann risk/nytta-bedömning före användning under graviditet. Rienso skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Järnbristanemi som uppträder under graviditetens första trimester kan i många fall behandlas med peroralt järn. Behandling med Rienso ska begränsas till andra och tredje trimestern om nyttan bedöms uppväga den potentiella risken för både modern och fostret.

Rienso rekommenderas inte för kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om Rienso utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakokinetiska data för djur har påvisat utsöndring av Rienso i mjölk (se avsnitt 5.3).

Risken för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Rienso efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga biverkningar på fertiliteten eller den allmänna reproduktionsförmågan har noterats för vuxna råttor (se avsnitt 5.3). Vid prenatala och postnatala utvecklingsstudier på råttor noterades biverkningar på den sexuella mognaden och på reproduktionsförmågan hos F1-generationen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rienso kan ha mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid symptom på yrsel, förvirring eller svimningskänslor efter administrering av Rienso ska patienterna inte köra bil eller använda maskiner förrän symptomen har upphört.

Inga studier om effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier som innefattar 1562 personer med CKD påträffades biverkningar hos 7,9 % av patienterna som fick Rienso, av vilka 0,2 % betraktades som allvarliga.

De vanligaste rapporterade biverkningarna var gastrointestinala symptom (diarré, förstoppning, illamående och kräkning), huvudvärk, svimningskänslor och hypotension, allt hos färre än 2,5 % av patienterna. Allvarliga överkänslighetsreaktioner eller hypotensiva reaktioner är mindre vanliga (färre än 1 fall per 100 patienter) och rapporterades hos 0,2 % (3/1 562) av patienterna med CKD som fick Rienso under de kliniska studierna. Ett av dessa tre fall karakteriseras också som en anafylaktoid reaktion.

Tabellista över biverkningar

Tabell 2 återger alla biverkningar som observerats under de kliniska studierna i vilka 1 562 patienter med CKD fått två injektioner av 510 mg Rienso med 2 till 8 dagars mellanrum och efter marknadsintroduktion.

Tabell 2: Biverkningar som observerats under kliniska studier och som erfarenheter efter marknadsintroduktion

| ORGAN-SYSTEMKLASS | VANLIGA (≥1/100, <1/10) | MINDRE VANLIGA (≥1/1 000, <1/100) | SÄLLSYNTA (≥1/10 000, <1/1 000) | INGEN KÄND FREKVENS (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---|-----------------------------------|--|---|--|
| Blodet och lymfsystemet | | | Eosinofili | |
| Immunsystemet | | Överkänslighet inklusive anafylaxi* | | Livshotande anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner* |
| Metabolism och nutrition | | Minskad aptit Ökad aptit | Dehydrering Gikt Hyperkalemi | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Yrsel Dysgeusi Huvudvärk Somnolens Brännande känsla | Parestesier | Synkope Ej kontaktbar Sänkt medvetande grad |
| Ögon | | | Ökat tårflöde Dimsyn | |
| Hjärtat | | | | Takykardi/arytmi, hjärtstopp Kardiorespiratoriskt stopp Myokardinfarkt Cyanos Hjärtsvikt med kongestion |
| Blodkärl | | Hypotension (hypotension, minskat blodtryck) Vallningar (vallningar, blodvallningar) Hypertension (hypertension, accelererad hypertension) | | Vasodilatation |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Dyspné | Epistaxis | Bronkospasm Hosta Hyperventilation Hypoxi Laryngealt ödem Faryngealt ödem Andningsstopp Andningssvikt Svalgirritation Svullnad i svalget Väsande andning |

| ORGAN-SYSTEMKLASS | VANLIGA (≥1/100, <1/10) | MINDRE VANLIGA (≥1/1 000, <1/100) | SÄLLSYNTA (≥1/10 000, <1/1 000) | INGEN KÄND FREKVENNS (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---|--|---|---|--|
| Magtarmkanalen | | Diarré Förstoppning Illamående Buksmärta (utspänd buk, smärta i övre buken, obehagskänsla buken) Kräkning Missfärgad avföring | Muntorrhet Dyspepsi Glossodyn | Svullna läppar Svullen tunga |
| Lever och gallvägar | | | Onormal leverfunktion | |
| Hud och subkutan vävnad | | Utslag (utslag, allmän hudrodnad, utslag med klåda, urtikaria) Klåda (allmän klåda) Blåmärken Svettningar (hyperhidros, nattliga svettningar) Hudhyperpigmentering Hudreaktion | | Angioödem |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Muskel/led smärta eller stelhet (artralgi, myalgi, muskelsvaghet, muskuloskeletal stelhet) Ryggsmärta Muskelspasmer | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Reaktioner vid injektionsstället (blåmärke, smärta, reaktion, svullnad, värmekänsla, blödning, irritation eller utslag vid infusion/injektionsstället) | Trötthet (asteni, trötthet) Bröstsmärta (obehagskänsla i bröstet, bröstsmärta) Frossbrytningar Feber (värmekänsla, pyrex) | | Missfärgning vid injektionsstället Klåda vid injektionsstället |

| ORGAN-SYSTEMKLASS | VANLIGA (≥1/100, <1/10) | MINDRE VANLIGA (≥1/1 000, <1/100) | SÄLLSYNTA (≥1/10 000, <1/1 000) | INGEN KÄND FREKVENNS (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|--|-----------------------------------|---|---|--|
| Undersökningar | | Förhöjt serumferritin | Sänkt blodglukos | Svag puls Sänkt syrgasmättnad |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | | Blåmärke | | |

Beskrivning av utvalda biverkningar

I kliniska studier förekom biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts hos ≥2 patienter som behandlades med Rienso. Biverkningarna bestod av hypotension, svullnad vid infusionsstället, förhöjda serumferritinnivåer, bröstsmärta, diarré, yrsel, blåmärken, klåda, kronisk njursvikt och urtikaria.

*Dödliga och livshotande överkänslighetsreaktioner har observerats vid användning av Rienso efter introduktionen på marknaden (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga data från kliniska studier är tillgängliga gällande överdos av Rienso för människor. Under fasen efter marknadsföring fick flera patienter en överdos av Rienso i intervallet 1 g på en dag till 2,5 g under 21 dagar. Endast ett fall av lättare utslag observerades. Omfattande administrering av Rienso kan leda till ackumulering av järn i depåerna vilket potentiellt leder till hemosideros.

Regelbunden övervakning av laborieparametrar för järnlagring, t.ex. serumferritin och transferrinmättnad möjliggör att järnackumulering upptäcks. Men försiktighet bör iaktas vid tolkning av serumjärnnivåerna under de 24 första timmarna efter administrering av Rienso eftersom laborieanalyser kan överskatta serumjärn och transferrinbundet järn genom att även järnet i Rienso mäts. Se avsnitt 4.4 om järnöverbelastning och avsnitt 4.2 om doseringsvägledning.

Överdoser bör behandlas vid behov med en järnkelatkomplexbildare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ännu ej tilldelad, ATC-kod: ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Rienso är ett kolloidalt järnkolhydratkomplex. Det innehåller järnoxidpartiklar med en järnoxidkärna som omges av ett polyglukossorbitolkarboximetyleterskal. Skalet isolerar det bioaktiva järnet från plasmakomponenter tills järnkolhydratkomplexet tränger in i de retikuloendoteliala systemmakrofagerna i levern, mjälten och benmärgen. Järnet frisläpps därefter intracellulärt från

järnkolhydratkomplexet i blåsorna i makrofagerna. Järn förflyttas därefter antingen till den intracellulära järninlagringspoolen (t.ex. ferritin) eller överförs till plasmatransferrin för transport till erytroida prekursorceller för att delta i att bilda hemoglobin.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekt av Rienso (kumulativ dos på 1,02 gram) för behandlingen av järnbrist hos CKD-patienter med IDA utvärderades i tre randomiserade öppna, kontrollerade kliniska studier (Studie 1, 2 och 3). De huvudsakliga resultaten av effekten vid dag 35 av den kontrollerade fasen av varje studie visas i tabell 3. Detta inkluderar utgångsläge och genomsnittlig förändring till dag 35 för hemoglobin (Hgb, g/dl (g/l)) transferrinmättnad (TSAT, %) och ferritin (ng/ml) samt andelen patienter som var Hgb-responderer vid dag 35 (definierat som andelen patienter med ett ökat Hgb på minst 1,0 g/dl (10 g/l)) i varje behandlingsgrupp för Studie 1, 2 och 3.

Tabell 3: Sammanfattning av effektmått vid dag 35 (avsedd behandlingspopulation)

| Slutpunkt | Studie 1 CKD utan dialys | | Studie 2 CKD utan dialys | | Studie 3 CKD med hemodialys | |
|---|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Rienso n = 226 | Oralt järn n = 77 | Rienso n = 228 | Oralt järn n = 76 | Rienso n = 114 | Oralt järn n = 116 |
| Hgb vid utgångsläget (medelvärde ± SD, g/dl (g/l)) | 9,9 (99) ± 0,8 (8) | 9,9 (99) ± 0,7 (7) | 10,0 (100) ± 0,7 (7) | 10,0 (100) ± 0,8 (8) | 10,6 (106) ± 0,7 (7) | 10,7 (107) ± 0,6 (6) |
| Hgb-förändring från utgångsläget vid dag 35 (medelvärde ± SD, g/dl (g/l)) | 1,2 (12)* ± 1,3 (13) | 0,5 (5) ± 1,0 (10) | 0,8 (8)* ± 1,2 (12) | 0,2 (2) ± 1,0 (10) | 1,0 (10)* ± 1,1 (11) | 0,5 (5) ± 1,1 (11) |
| Andel Hgb-responderer (%) | 51,8 | 19,5 | 39,0 | 18,4 | 49,1 | 25,0 |
| TSAT vid utgångsläget (medelvärde ± SD, %) | 9,8 ± 5,4 | 10,4 ± 5,2 | 11,3 ± 6,1 | 10,1 ± 5,5 | 15,7 ± 7,2 | 15,9 ± 6,3 |
| TSAT-förändring från utgångsläget vid dag 35 (medelvärde ± SD, %) | 9,2 ± 9,4 | 0,3 ± 4,7 | 9,8 ± 9,2 | 1,3 ± 6,4 | 6,4 ± 12,6 | 0,6 ± 8,3 |
| Ferritin vid utgångsläget (medelvärde ± SD, ng/ml) | 123,7 ± 125,4 | 146,2 ± 136,3 | 146,1 ± 173,6 | 143,5 ± 144,9 | 340,5 ± 159,1 | 357,6 ± 171,7 |
| Ferritinförändring från utgångsläget vid dag 35 (medelvärde ± SD, ng/ml) | 300,7 ± 214,9 | 0,3 ± 82,0 | 381,7 ± 278,6 | 6,9 ± 60,1 | 233,9 ± 207,0 | -59,2 ± 106,2 |

*p<0,001 för primärt effektmått

Hgb = hemoglobin; TSAT = transferrinmättnad; SD = standardavvikelse

I alla tre studierna randomiserades patienter med CKD och järnbristsanemi för behandling med Rienso eller oralt järn. Rienso administrerades som två intravenösa injektioner på 510 mg (med 2 till 8 dagars mellanrum) och oralt järn (järnfumerat) administrerades med en total daglig dos på 200 mg järn i 21 dagar. Det huvudsakliga studieresultatet utvärderade förändringen av hemoglobin från utgångspunkten till dag 35. Studie 1 och 2 rekryterade patienter med CKD utan dialysberoende och studie 3 rekryterade patienter som genomgick hemodialys.

I studie 1 var den genomsnittliga åldern på patienterna 66 år (intervall 23 till 95). 60 % var kvinnor, 65 % var kaukasiska, 32 % var svarta och 2 % tillhörde andra folkgrupper. I grupperna med Rienso och oralt järn fick 42 respektive 44 % av patienterna erythropoesstimulerande medel (ESA) vid utgångsläget.

I studie 2 var den genomsnittliga åldern på patienterna 65 år (intervall 31 till 96). 61 % var kvinnor, 58 % var kaukasiska, 35 % var svarta och 7 % tillhörde andra folkgrupper. I grupperna med Rienso och oralt järn fick 36 respektive 43 % av patienterna ESA vid utgångsläget.

I studie 3 var den genomsnittliga åldern på patienterna 60 år (intervall 24 till 87). 43 % var kvinnor, 34 % var kaukasiska, 59 % var svarta och 7 % tillhörde andra folkgrupper. Alla patienter fick ESA vid utgångsläget.

När den kontrollerade fasen av varje Fas 3-studie var klar, kunde patienterna som hade järnbrist och anemi fortsätta behandlas med två ytterligare intravenösa injektioner av 510 mg Rienso till en total ackumulerad dos på 2,04 g. Totalt fick 69 patienter en total ackumulerad dos på 2,04 g. Biverkningarna efter denna extra Rienso-dosering liknade dem som observerats efter de första två intravenösa injektionerna vad gäller egenskaper och frekvens.

I en placebokontrollerad crossover-studie fick 713 patienter med CKD en enda dos av Rienso 510 mg och placebo. Biverkningar som rapporterades hos dessa patienter liknade dem från andra kliniska studier vad gäller egenskaper och frekvens.

Data från dialyskliniker i USA efter marknadsintroduktion

Retrospektiva observationsdata från tre stora hemodialyskliniker i USA under en 1-årsperiod inkluderade behandling av över 8 600 patienter med mer än 33 300 administrerade doser av Rienso. Nästan 50 % av patienterna fick upprepad dosering med 4 eller fler doser. Den genomsnittliga hemoglobinnivån ökade (0,5–0,9 g/dl (5-9 g/l)) efter behandlingen och stabiliserades i intervallet 11–11,7 g/dl (110-117 g/l) under 10 månader efter doseringen. Inga nya säkerhetssignaler identifierades med upprepad dosering.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Rienso för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av järnbristanemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för Rienso har undersökts på friska personer och på patienter med CKD stadium 5D som står på hemodialys. Rienso uppvisade dosberoende, kapacitetbegränsad eliminering från plasma med en halveringstid på ungefär 16 timmar hos människor. Clearance (CL) minskade med ökad dos av Rienso. Distributionsvolymen (Vd) stämde överens med plasmavolymen och värdena för genomsnittlig maximal observerad plasmakoncentration (C_{max}) och terminal halveringstid ($t_{1/2}$) ökade med dosen. De uppskattade värdena för CL och Vd efter två doser på 510 mg Rienso administrerat intravenöst inom 24 timmar var 69,1 ml/hr respektive 3,3 l. C_{max} och tiden för maximal koncentration (t_{max}) var 206 mcg/ml respektive 0,32 h. Infusionshastigheten hade inte någon påverkan på Riensos farmakokinetiska parametrar. Inga könsskillnader för Riensos farmakokinetiska egenskaper observerades. Rienso avlägsnas inte genom hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, lokal tolerans och immunotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. I en toxicitetsstudie på 4 veckor med upprepad dosering på råttor, såg man efter 26 veckors doseringsuppehåll leverförändringar (fokal eller

multifokal blödning, hemorragisk nekros, kronisk inflammation och/eller gallgångshyperplasi) hos honor (kumulativ human ekvivalent dos (HED) av dosgruppen motsvarar en säkerhetsmultipel av 5,1 och 10,5 av den kumulativa terapeutiska dosen för en människa (2 x 510 mg Fe) som väger 60 kg). Sådana förändringar sågs inte hos hanar i denna studie eller i den toxicitetsstudie på 13 veckor med upprepad dosering som gjordes på råttor (utan doseringsuppehåll). Som visas av kliniska data finns det inga belägg för att de effekter som ses hos honor är relevanta för människor.

Inga karcinogenicitetsstudier har genomförts för Rienso.

Inga biverkningar vad gäller fertilitet eller allmän reproduktionsförmåga noterades hos råttor som fått Rienso intravenöst i doser upp till 18 mg/Fe/kg/dag (human ekvivalensdos (HED) på 2,9 mg Fe/kg/dag).

Administrering av Rienso under organogenes hos råttor vid maternellt toxiska doser på 100 mg Fe/kg/dag ledde till en minskning av fostervikten.

Hos kaniner inducerade administrering av Rienso under organogenes, minskad fostervikt samt externa missbildningar och/eller missbildningar i mjukvävnaden (felvridna eller flexade framben och felroterade bakben, intern hydrocefali, avsaknad hjärna, gomspalt och mikroglossi), vid den höga dosen på 45,3 mg Fe/kg/dag (HED på 14,6 mg Fe/kg/dag), en dos som endast inducerade minimal maternell toxicitet.

I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie hos råttor fördröjdes den sexuella mognaden för hanungar med den höga dosen på 60 mg Fe/kg/dag (HED på 9,7 mg Fe/kg/dag). Hos honungar i de mellanhöga och höga dosgrupperna med 30 mg Fe/kg/dag respektive 60 mg Fe/kg/dag (HED på 4,8 mg Fe/kg/dag respektive 9,7 mg Fe/kg/dag) fördröjdes den sexuella mognaden och ett avbrott i brunstcykeln noterades hos vissa honor. Förmågan att producera en avkomma (den reproduktiva kompetensen) minskades för hanar med hög dos och hos honor med mellanhöga och hög dos, oavsett om F1-hanarna parades med F1-honor eller F1-hanarna parades med naiva honor och vice versa.

I en laktationsstudie på råttor, det fanns minimal utsöndring av Rienso eller radioaktivitet från Rienso till mjölk efter enstaka intravenös administrering av cirka 100 mg Fe/kg (HED på 16,1 mg Fe/kg, cirka 2 gånger den rekommenderade humandosen på 510 mg räknat i mg/m²) av antingen den omärkta, ⁵⁹Fe- eller ¹⁴C-märkta produkten till diande råttor 10–11 dagar efter födseln, med en topp vid 8 till 24 timmar efter administreringen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polyglukos-sorbitolkarboximetyler (PSC)
Mannitol
Vatten för injektionvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

48 månader

Hållbarhet efter att förpackningen brutits och efter utspädning för infusion:
Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 96 timmar vid 25 °C.
Från en mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiderna och -villkoren före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska inte överstiga 4 timmar vid 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Rienso får endast blandas med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller steril 5 % glukoslösning upp till en slutlig koncentration på 2–8 mg järn per ml.

Inga andra intravenösa spädningslösningar eller terapeutiska substanser får användas. För spädningsanvisningar, se avsnitt 4.2.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

17 ml lösning i en ampull (glas, typ I) med kork (klorobutylgummi) och en krympförsegling av aluminium.

Tillgängliga i förpackningsstorlekar på 1, 2, 6 eller 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Administrering av Rienso

Ampullerna är endast avsedda för engångsanvändning.

Ampullerna bör inspekteras visuellt för att säkerställa frånvaro av partiklar och skada före administrering

Rienso ska administreras som en intravenös infusion i ett nytt eller befintligt venöst punktionsställe.

Administreringen bör genomföras på följande sätt:

Hemodialyspatienter:

Doseringen ska börja när blodtrycket är stabilt och patienten har genomgått minst en timme med hemodialys.

För alla patienter:

- Administrera Rienso som en infusion på följande sätt:
 - 510 mg (en injektionsflaska) utspätt i 50–250 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning eller steril 5 % glukoslösning som administreras i minst 15 minuter (koncentration på 2–8 mg järn per ml).
- Patienter ska uppföljas noga med avseende på tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner. Detta ska omfatta uppföljning av blodtryck och puls under och i minst 30 minuter efter varje Rienso-infusion. Dessutom ska patienten inta en liggande eller halvsittande ställning under och i minst 30 minuter efter infusionen.
- Administrera en injektionsflaska som en infusion. Ytterligare en injektionsflaska av läkemedlet ska vid behov administreras som en infusion 2–8 dygn senare.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 juni 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Rienso används i någon medlemsstat måste innehavaren av försäljningstillstånd överenskomma om innehållet i och formatet på utbildningsprogrammet, omfattande kommunikationsmedia, distributionssätt och andra aspekter på programmet, med den behöriga nationella myndigheten.

Utbildningsprogrammet syftar till att ta fram risker och varningar gällande överkänslighetsreaktioner och övervakningen av patienter under och efter administreringen.

Innehavaren av försäljningstillstånd ska se till att i varje medlemsstat där Rienso marknadsförs, ska all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas använda Rienso, ha tillgång till eller har försetts med följande utbildningspaket:

- Checklista för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientkort

Checklistan för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande meddelanden:

- Checklistan ska ha kryssrutor för att kryssa för och dokumentera:
 - bekräftelse att omgivningen är ändamålsenlig (att utrustning för återupplivning i fall av nödsituation finns tillgänglig) innan ferumoxytol administreras
 - patientens lämplighet
 - kontraindikationer och varningar
 - administreringens längd
 - patienten är i halvliggande position under administreringen
 - längden på övervakningen av patienten efter administrering.

Patientkortet ska innehålla följande viktiga meddelanden:

- Information om den ökade risken för allvarliga, inkluderande dödliga överkänslighetsreaktioner: kontraindikationer, särskilda patientpopulationer (t.ex. gravida kvinnor, äldre), varningar, symtom på överkänslighetsreaktioner, övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal i 30 minuter efter administrering, varning för fördröjt anfall av allergiska reaktioner.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

| Villkor | Datum |
|---|-----------------|
| Innehavaren av godkännandet för försäljning ska göra en PASS för att närmare karakterisera säkerhetsriskerna som gäller överkänslighetsreaktioner. Studien måste också återspeglas i den uppdaterade riskminimeringsplan som ska lämnas in. Slutlig studierapport senast den: | 31 juli 2016 |
| Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra en studie för att undersöka överkänslighetsmekanismen som är förknippad med exponeringen av ferumoxytol i enlighet med ett protokoll som överenskommit med CHMP. Slutlig studierapport senast den: | 31 oktober 2016 |

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Märkning på asken (förpackning med 1, 2, 6 eller 10 ampuller)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rienso 30 mg/ml infusionsvätska, lösning
Järn som ferumoxytol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 30 mg järn
510 mg järn/17 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Polyglukos-sorbitolkarboximetyler (PSC)
Mannitol
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
1 ampull
2 ampuller
6 ampuller
10 ampuller

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbart för intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Ampul etikett

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rienso 30 mg/ml infusionsvätska
Järn som ferumoxytol
Enbart för intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

510 mg/17 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Rienso 30 mg/ml infusionsvätska, lösning.

Järn som ferumoxytol

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar få detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Rienso är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Rienso
3. Hur du får Rienso
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rienso ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rienso är och vad det används för

Rienso är ett järnpreparat vars aktiva substans är ferumoxytol, som ges som en infusion i en ven. Det används för att behandla järnbristanemi som uppstått på grund av en brist på lagrat järn hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

Järn är ett viktigt ämne som krävs för att tillverka hemoglobin, en molekyl i de röda blodkropparna som gör det möjligt att transportera syrgas i kroppen. När det inte finns tillräckligt med järn i kroppen kan hemoglobin inte bildas, vilket resulterar i anemi (låga nivåer av hemoglobin).

Målet med Rienso-behandlingen är att fylla på kroppens järnförråd.

2. Vad du behöver veta innan du får Rienso

Innan du ordineras Rienso gör läkaren ett blodprov för att kontrollera att du har järnbristanemi.

Du ska inte få Rienso:

- om du är allergisk (överkänslig) mot produkten eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft läkemedelsallergi eller har fått allvarliga allergiska reaktioner mot andra injicerbara järnpreparat.
- om du har järnöverbelastning (för mycket järn i kroppen).
- om din anemi inte orsakats av järnbrist.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Rienso:

- om du har haft någon läkemedelsallergi.
- om du har systemisk lupus erythematosus.
- om du har reumatoid artrit.

- om du har svår astma, eksem eller andra allergier.
- om du har problem med levern.
- om du har problem med immunsystemet.
- om du har några infektioner, inklusive infektioner som har spridits till blodomloppet.
- om du har fått tid för magnetresonanstomografi (MRT), eftersom detta läkemedel kan störa tolkningen av bilden. Av samma orsak ska du också tala med läkaren eller röntgenassistenten om du har fått Rienso inom de senaste 6 månaderna och att en MRT bokas in.

Rienso kan påverka tolkningen av resultatet av ditt blodprov.

Barn och ungdomar

Rienso ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Rienso

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet

Rienso har inte testats på gravida kvinnor. Studier på djur har visat på reproduktiv toxicitet. Om du är gravid, bör du inte få Rienso.

Det är viktigt att berätta för din läkare om du är gravid, tror att du eventuellt är gravid eller planerar att få ett barn.

Om du kan bli gravid måste du använda preventivmedel under behandlingen.

Om du blir gravid under behandlingen måste du rådfråga din läkare.

Din läkare bestämmer om du ska få detta läkemedel eller inte.

Amning

Det är inte känt om den aktiva substansen i detta läkemedel går över i bröstmjolk. Om du ammar, rådfråga din läkare innan du får Rienso.

Körförmåga och användning av maskiner

En del människor kan uppleva yrsel, förvirring eller svimningskänslor efter att ha fått behandlingen. Om detta händer dig ska du inte köra bil eller använda några verktyg eller maskiner.

Rienso innehåller etanol och natrium

Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per 17 ml-ampull.

Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per 17 ml-ampull, dvs. är i princip natriumfri.

3. Hur du får Rienso

Din läkare kommer att bestämma hur mycket Rienso du kommer att få baserat på din vikt och resultatet från blodproven. Behandlingen du får kan vara 1 eller 2 doser av Rienso (510 mg vardera) som en infusion, och varje dos kommer att ges i en ven. För patienter som får två doser, ges den andra dosen två till åtta dagar efter den första infusionen. Din läkare bestämmer om ytterligare doser av Rienso behövs och för hur länge. Han eller hon kommer också att övervaka dina blodvärden för att undvika ansamling av järn i kroppen.

Läkaren eller sjuksköterskan ger Rienso som en infusion i en ven. Du kommer att ligga ner och ditt blodtryck och din puls kommer att övervakas. Rienso ges i en omgivning där en eventuell allergisk reaktion kan behandlas snabbt och på lämpligt sätt.

Läkaren eller sjuksköterskan följer dig noga under infusionen och i minst 30 minuter efter varje infusion. Berätta genast för läkaren eller sjuksköterskan om du inte mår bra. De kan besluta att avbryta infusionen.

Om du får hemodialys kan du få Rienso som en infusion i 15 minuter under en dialysbehandling.

Om du har fått för stor mängd av Rienso

Överdosis kan leda till ansamling av järn i kroppen. Din läkare övervakar järnnivåerna för att undvika ansamling av järn.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar:

Tala omedelbart med din läkare eller sjuksköterska om du upplever något av följande tecken och symtom som anger **allvarliga biverkningar** under eller kort efter behandlingen: utslag, klåda, (plötslig) yrsel, svimningskänsla, (ökande) svullnad, andningssvårigheter, väsande andning eller andra besvär du eventuellt upplever.

Hos vissa patienter kan dessa allergiska reaktioner bli allvarliga och livshotande (anafylaktiska reaktioner). Dessa reaktioner kan associeras med hjärt- och cirkulationsrubbingar och sänkt medvetandegrad och kan vara dödliga. Om du är äldre än 65 år eller har ett underliggande tillstånd såsom lever- eller hjärtsjukdom, kan risken för svåra följder, inklusive död, vara större efter en allvarlig allergisk reaktion.

Läkarna är medvetna om dessa möjliga biverkningar och kommer att övervaka dig under infusionen och under minst 30 minuter efter infusionen. Det finns även akutbehandling tillgänglig vid behov.

Andra biverkningar som du bör berätta om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om de blir allvarliga:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 av 10 användare)

- blödningar, svullnad, blåmärken, smärta, utslag, irritation eller värmekänsla vid infusions/injektionsstället

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 av 100 användare):

- yrsel
- lågt blodtryck
- svaghetskänsla eller trötthet
- känsla av dåsig het eller sömnhet
- vallningar, blodvallningar
- värmekänsla, feber
- svettning (inklusive nattsvevning)
- frossbrytningar
- högt blodtryck (plötslig ökning av blodtrycket)
- hudutslag, klåda, område på huden eller naglarna mörknar, blåmärken, näselfeber
- brännande känsla på huden
- andfåddhet
- diarré
- förstoppning
- smärta/obehag i magen
- utspänd eller uppsvälld mage
- illamående, kräkning
- missfärgad avföring
- smakförändringar
- ökad eller minskad aptit

- muskel-/ledsmärta, svaghet eller stelhet, muskelspasmer
- huvudvärk
- smärta/obehag i bröstet
- ryggsmärta
- förändringar i värden från blodprov (t.ex. järnparametrar)
- allergiska reaktioner, inklusive svår allergisk reaktion (se avsnitt Allvarliga biverkningar)

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos 1 av 1 000 användare):

- brännande, stickande, domnande eller pinnande känsla på huden
- uttorkning
- orolig mage/dålig matsmältning
- näsblod
- muntorrhet
- brännande eller pinnande känsla i tungan/munnen
- ökat tårflöde
- dimsyn
- gikt
- onormala blodvärden (minskat glukos, förhöjt kalium, onormal leverfunktion, förhöjda värden för vita blodkroppar dvs. eosinofili)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats kort efter injektion av Rienso:

- livshotande och dödliga allergiska reaktioner (anafylaktisk/anafylaktoid överkänslighet)
- kardiovaskulära komplikationer (som påverkar hjärtat och blodkärlen) som hjärtattack, hjärtsvikt, hjärtklappning, blodkärlsdilatation, förändringar av pulsen, t.ex. svag/frånvarande puls, hjärtat slutar slå, hjärt- och andningsstopp, blåfärgning av hud och/eller slemhinnor på grund av syrebrist i blodet (cyanos)
- svimning/förlust av medvetandet/ej kontaktbar
- plötslig svullnad i huden eller slemhinnorna (angioödem), hudrodnad
- väsande andning (bronkospasm), hosta, svullnad i övre luftvägarna, andningssvårigheter (förändrad andningshastighet), oförmåga att andas
- svalgirritation, svullnad i svalget, läppar och tunga
- missfärgning på injektionsstället, klåda vid injektionsstället

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rienso ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Före administrering ska ampullerna inspekteras av den person som administrerar läkemedlet för att upptäcka eventuella tecken på skada eller försämring.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är järn (som ferumoxytol 30 mg/ml).
- 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 30 mg järn som ferumoxytol
- 17 ml infusionsvätska, lösning innehåller 510 mg järn som ferumoxytol.
- Övriga innehållsämnen är manitol, polyglukos-sorbitolkarboximetyler (PSC), natriumhydroxid (för pH-justering), klorvätesyra (för pH-justering) och vatten för injektion.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rienso är en svart till rödbrun infusionsvätska, lösning.

Rienso levereras i glasampuller som innehåller 17 ml.

Rienso är tillgängligt i förpackningsstorlekar på 1, 2, 6 eller 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Danmark

Tfn: +45 4677 1111

Fax: +45 4675 6640

Tillverkare:

Takeda Italia S.p.A.

Via Crosa, 86

28065 Cerano (NO)

Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

lt-info@takeda.com

България

Такеда България

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél./Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6729570
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda Nycomed AS
Tlf: + 47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt 3):

Administrering av Rienso

Rienso ska endast administreras när personal som är utbildad för att hantera och utvärdera anafylaktiska reaktioner finns att tillgå omedelbart. Rienso ska administreras som en intravenös infusion i ett nytt eller befintligt venöst punktionsställe.

Administreringen bör genomföras på följande sätt:

Hemodialyspatienter:

Doseringen ska börja när blodtrycket är stabilt och patienten har genomgått minst en timme med hemodialys.

För alla patienter:

- Administrera Rienso som en infusion på följande sätt:
 - 510 mg (en injektionsflaska) utspätt i 50–250 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning eller steril 5 % glukoslösning som administreras i minst 15 minuter (koncentration på 2–8 mg järn per ml).
- Patienter ska följas noga med avseende på tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner. Detta ska omfatta uppföljning av blodtryck och puls under och i minst 30 minuter efter varje Rienso-infusion. Dessutom ska patienten inta en liggande eller halvsittande ställning under och i minst 30 minuter efter infusionen.
- Administrera en injektionsflaska som en infusion. Ytterligare en injektionsflaska av läkemedlet ska vid behov administreras som en infusion 2–8 dygn senare om detta är indicerat enligt produktresumén.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Inkompatibiliteter

- Rienso får inte blandas med andra läkemedel med undantag för infusionsvätskorna som nämns nedan.
- Rienso får endast blandas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller steril 5 % glukoslösning upp till en slutlig koncentration på 2–8 mg järn per ml.
- Inga andra intravenösa spädningslösningar eller terapeutiska substanser får användas.

Överdoser

- Överdoser ska behandlas, om nödvändigt med en järnkelatkomplexbildare, se produktresumén avsnitt 4.9 för ytterligare information

Stabilitet och förvaring

- Hållbarhet 48 månader
- Hållbarhet efter att förpackningen brutits och efter utspädning för infusion: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 96 timmar vid 25 °C.
- Från en mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter första öppnandet eller omedelbart efter utspädning. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiderna och villkoren före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska inte överstiga 4 timmar vid 25 °C.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

BILAGA IV

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL ATT REKOMMENDERA ÄNDRING AV
VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten för Rienso är PRAC:s slutsatser följande:

Överkänslighetsreaktioner

Kumulativt har 21 fall av överkänslighet (8 allvarliga, 13 icke-allvarliga) rapporterats under kliniska prövningar. Sedan dagen av godkännandet för försäljning fram till avslutandet av datainsamling för den nuvarande periodiska säkerhetsrapporten, var mer än 50 % av sammanlagt 527 fall av överkänslighetsreaktioner som rapporterats efter marknadsintroduktion allvarliga, inkluderande livshotande allergiska reaktioner (264 allvarliga, 263 icke-allvarliga). Kumulativt har 42 fall med dödlig utgång rapporterats, 29 av dem var associerade med överkänslighetsreaktioner. Inom begränsningarna förenade med rapportering efter marknadsintroduktion kan följande rapporteringsprocentsats beräknas: från 30 juni 2014 är den totala kumulativa rapporteringsprocentsatsen av överkänslighet efter marknadsintroduktion, baserad på 2 g per person per år: $527/266\ 914 \times 100 = 0,20 \%$. Under den period som denna periodiska säkerhetsperiod täcker har 45 nya fall av överkänslighetsreaktioner rapporterats: 24 allvarliga, inkluderande ett fall med dödlig utgång som redan rapporterats som del av den föregående periodiska säkerhetsrapporten som en information om sent inträffat fall, och 21 icke-allvarliga fall.

Efter avslutandet av datainsamling för den nuvarande periodiska säkerhetsrapporten har ytterligare 6 fall av överkänslighetsreaktioner med dödlig utgång med ferumoxytol rapporterats. Två av dessa rapporter inkluderades av innehavaren av försäljningstillstånd som information om sent inträffade fall i denna periodiska säkerhetsrapport. De ytterligare fyra fallen rapporterades efter att denna periodiska säkerhetsrapport sänts in för bedömning. Alla sex fall av överkänslighetsreaktioner med dödlig utgång rapporterades i USA och gällde äldre patienter (>65 år) med co-morbiditeter. En patient hade i anamnesen läkemedelsallergi. I fem av dessa sex fall administrerades ferumoxytol via intravenös injektion (antingen snabb eller långsam intravenös bolus), i det återstående fallet är administreringsmetoden okänd.

Det bör noteras att 28 av de 35 fallen av överkänslighetsreaktioner med dödlig utgång inträffade hos äldre patienter (>65 år). Det finns inga bevis för att risken för överkänslighetsreaktioner som sådan är högre hos äldre patienter, men dessa patienter löper större risk för komplikationer.

Med anledning av det kumulativa antalet rapporterade fall av överkänslighetsreaktioner (allvarliga, icke-allvarliga), inkluderande 35 fall med dödlig utgång, ansåg PRAC nya ytterligare åtgärder för att minimera risken förutom de redan implementerade vara en del av den tidigare periodiska säkerhetsrapporten, och rekommenderade att en varning om allvarligheten av resultaten av överkänslighetsreaktioner hos patienter över 65 år med komorbiditeter bör tilläggas i avsnitt 4.4 av produktresumén.

Störning med magnetisk resonanstomografi (MRT)

Inga spontana rapporter efter införande på marknaden gällande MRT-störningar har fram till dagens datum kommit in. Inom ramen för denna periodiska säkerhetsrapport har en ytterligare litteraturgenomgång tillhandahållits av innehavaren av försäljningstillstånd som identifierar 9 relevanta publikationer som behandlar ferumoxytol och MRT. Fyra fallrapporter har publicerats som beskriver de supraparamagnetiska effekterna av ferumoxytol på MRT-bildtagning och som understryker hur viktigt det är att radiologerna känner till om en patient nyligen har fått ferumoxytol. Baserat på ett begränsat antal fallrapporter förefaller det som om ferumoxytols inverkan på tolkningen av MRT-bilder, på grund av dess unika kristallina struktur, observeras i främsta hand under de första veckorna efter administrering och, baserat på data från djur, försvinner inom tre månader. Innehavaren av försäljningstillstånd anser att den nuvarande produktresumén för EU på ett

riktigt sätt återger dagens litteratur och ger tillräcklig ledning för hälso- och sjukvårdspersonal inom EU. Innehavaren av försäljningstillstånd erkänner emellertid att Rostoker och Cohen rekommenderar en minimiperiod på 6 månader från administrering av ferumoxytol, vilket de baserar på studien med 6 friska frivilliga, som publicerats av Storey et al. Därför föreslog innehavaren av försäljningstillstånd att som en del av denna periodiska säkerhetsrapport ändra den nuvarande varningen i avsnitt 4.4 i produktresumén så att den avspeglar att störning med MRT kan uppträda ända till 6 månader efter administrering av ferumoxytol, vilket godkändes av PRAC.

Därför, baserat på de tillgängliga data om överhetskänslighetsreaktioner och störning med magnetisk resonanstomografi (MRT) ansåg PRAC därför att ändringar i produktinformationen var berättigade.

Kommittén för humanläkemedel (CHMP) håller med om de vetenskapliga slutsatserna som PRAC kommit fram till.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandet för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för Rienso anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller den aktiva substansen ferumoxytol är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning