

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rienso 30 mg / mL soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione contiene 30 mg di ferro come ferumoxitolo.

Ogni flaconcino da 17 mL di soluzione contiene 510 mg di ferro come ferumoxitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione di colore da nero a marrone rossastro

Osmolalità: 270-330 mosm/kg

pH: da 6,5 a 8,0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rienso è indicato per il trattamento endovenoso dell'anemia da carenza di ferro in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD).

La diagnosi di carenza di ferro deve basarsi su test di laboratorio appropriati (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Rienso deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per segnali e sintomi di reazioni di ipersensibilità incluso il monitoraggio della pressione sanguigna e del polso durante ogni infusione di Rienso e per almeno 30 minuti dopo di essa. I pazienti devono inoltre essere messi in posizione sdraiata o semi-sdraiata durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo di essa (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Ciclo terapeutico

Il ciclo terapeutico raccomandato per Rienso si basa sul valore dell'emoglobina e sul peso corporeo del paziente prima del trattamento come illustrato nella Tabella 1.

Ogni dose da 510 mg viene somministrata mediante infusione endovenosa per almeno 15 minuti. Per i pazienti che ricevono due dosi, la seconda infusione endovenosa da 510 mg deve essere somministrata 2-8 giorni dopo come indicato dalla Tabella 1.

Tabella 1: tabella delle dosi raccomandate per la somministrazione di Rienso

Emoglobina	Quantità totale di Rienso da somministrare mg di ferro (numero di flaconcini)	
	Peso corporeo ≤ 50 kg	Peso corporeo > 50 kg
> 10-12 g/dl	510 mg di ferro (1 flaconcino)	2 × 510 mg di ferro (2 flaconcini)
≤ 10 g/dl	2 × 510 mg di ferro (2 flaconcini)	2 × 510 mg di ferro (2 flaconcini)

La dose massima è di 1020 mg (2 flaconcini) e le due dosi di Rienso non devono essere somministrate contemporaneamente.

Rienso non deve essere somministrato a pazienti con valori di emoglobina superiori a 12 g/dl, saturazione della transferrina nel siero (TSAT) superiore a 50% o con ferritina superiore a 800 ng/mL (vedere paragrafo 4.4).

Si devono rivalutare i pazienti non prima di un mese dopo il completamento di un ciclo con Rienso e la rivalutazione deve includere esami di laboratorio dei parametri ematologici e di ferro nel sangue.

Trattamento ripetuto

Per mantenere il valore target di emoglobina, si può effettuare un nuovo trattamento con Rienso dopo che il paziente sia stato rivalutato e sia stato confermato il deficit di ferro. Per la terapia di mantenimento e per il monitoraggio del paziente si devono seguire le raccomandazioni delle attuali linee guida (ad es. Revised European Best Practice Guidelines).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rienso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto Rienso non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere sezione 5.1).

Popolazione speciale – pazienti in emodialisi

Nei pazienti in emodialisi, Rienso deve essere somministrato una volta che la pressione arteriosa si sia stabilizzata e il paziente abbia completato almeno un'ora di emodialisi.

Insufficienza epatica

Rienso non è stato studiato specificatamente in pazienti con insufficienza epatica; l'esperienza clinica è limitata a 8 pazienti. In pazienti con disfunzione epatica, il ferro parenterale deve essere somministrato solo dopo una valutazione attenta del rapporto rischio/beneficio. Non sono raccomandate variazioni nelle dosi rispetto a quanto riportato nella tabella 1.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso per infusione

Rienso deve essere somministrato tramite infusione in 50-250 mL di cloruro di sodio sterile allo 0,9% o di glucosio sterile al 5% per almeno 15 minuti (vedere paragrafi 6.3 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

L'utilizzo di Rienso è controindicato in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo, a Rienso o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- pazienti con anamnesi nota di allergia a farmaci, inclusa ipersensibilità ad altri prodotti a base di ferro per uso parenterale
- evidenza di sovraccarico di ferro
- anemia non causata da carenza di ferro

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Preparazioni a base di ferro somministrate per via parenterale possono causare reazioni di ipersensibilità che includono reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi e potenzialmente fatali. Sono state anche segnalate reazioni di ipersensibilità dopo dosi di complessi a base di ferro per uso parenterale già somministrate in precedenza e senza incidenti.

Il rischio aumenta per i pazienti con allergie note che includono allergie ai farmaci, compresi i pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altre allergie atopiche (vedere paragrafo 4.3).

Esiste anche un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità ai complessi a base di ferro per uso parenterale in pazienti in condizioni infiammatorie o di natura immunitaria (per. es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide).

Rienso deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segnali e sintomi di reazioni di ipersensibilità incluso il monitoraggio della pressione sanguigna e del polso durante ogni infusione di Rienso e per almeno 30 minuti dopo di essa. I pazienti devono inoltre essere messi in posizione sdraiata o semi-sdraiata durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo di essa.

Se durante la somministrazione si presentano reazioni di ipersensibilità o segnali di intolleranza, si deve interrompere il trattamento immediatamente. Devono essere disponibili apparecchiature per la rianimazione cardiorespiratoria e attrezzature per gestire reazioni acute anafilattiche/anafilattoidi, che comprendono una soluzione iniettabile di adrenalina 1:1000. Deve essere somministrato in modo appropriato un trattamento ulteriore di antistaminici e/o corticosteroidi.

Reazioni di ipersensibilità fatali e potenzialmente letali sono state osservate nell'esperienza post-marketing con Rienso. La presentazione clinica ha incluso reazioni di tipo anafilattico che si presentavano con arresto cardiaco/arresto cardiorespiratorio, ipotensione clinicamente significativa, sincope e non responsività (vedere paragrafo 4.8).

Ipotensione

Sono state riportate reazioni avverse gravi di ipotensione clinicamente significativa. L'ipotensione può seguire la somministrazione di Rienso con o senza segni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ipotensione dopo ogni somministrazione di Rienso.

Sovraccarico di ferro

Rienso non deve essere somministrato a pazienti con sovraccarico di ferro. Rienso non deve essere somministrato a pazienti con emoglobina maggiore di 12 g/dl, saturazione della transferrina sierica (TSAT) maggiore del 50% o con ferritina maggiore di 800 ng/mL (vedere paragrafo 4.2).

Malattia immunologica o infezione

Il ferro parenterale deve essere utilizzato con cautela in casi di malattia immunologica o infezione acuta o cronica. Non è raccomandata la somministrazione di Rienso a pazienti con batteriemia in corso.

Trattamento ripetuto/Usò a lungo termine

Sono disponibili dati limitati provenienti da studi clinici riguardo all'uso ripetuto con Rienso e non sono disponibili dati da studi clinici sull'uso ripetuto a lungo termine. Per informazioni sull'esperienza post-marketing vedere sezione 5.1.

Contenuto di etanolo e sodio

Il medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg per flaconcino da 17 mL. Il medicinale contiene meno di 23 mg di sodio per flaconcino da 17 mL, in pratica è essenzialmente "privo di sodio".

Risonanza magnetica (RM)

La somministrazione di Rienso può interferire temporaneamente con la capacità diagnostica della risonanza magnetica.

Si devono effettuare programmate indagini diagnostiche con risonanza magnetica prima della somministrazione di Rienso.

L'effetto sull'immagine della risonanza magnetica vascolare dura circa 1-2 giorni mentre quella diagnostica sui tessuti può essere alterata fino a 2-3 mesi.

Le immagini di RM sono interpretabili come prima del periodo di somministrazione di Rienso da lettori a conoscenza della recente somministrazione di Rienso o tramite l'utilizzo di sequenze di impulsi di RM ponderati in base a T1 o alla densità protonica.

Rienso non interferisce con immagini radiografiche, tomografia computerizzata (TAC), tomografia a emissione di positroni (PET), tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT), ultrasuoni o immagini di medicina nucleare.

Interferenza con test sierologico

Nelle 24 ore successive alla somministrazione di Rienso, i test di laboratorio possono sovrastimare il ferro sierico e il ferro legato alla transferrina misurando anche il ferro contenuto nel complesso di Rienso.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Come con tutte le preparazioni a base di ferro parenterale, l'assorbimento di ferro orale è ridotto in caso di somministrazione concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili e gravidanza

Non esiste nessuno studio adeguato e ben controllato di Rienso nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto prima dell'uso in gravidanza si richiede un'attenta valutazione del rischio/beneficio e Rienso non deve essere usato in gravidanza se non chiaramente necessario (vedere paragrafo 4.4).

Un'anemia da carenza di ferro che si presenta nel primo trimestre di gravidanza può in molti casi essere trattata con ferro per via orale. Il trattamento con Rienso deve essere limitato al secondo e al terzo trimestre se si giudica che il beneficio superi il rischio potenziale sia per la madre che per il feto.

Rienso non è consigliato nelle donne potenzialmente fertili che non adottano alcun metodo di contraccezione adeguato.

Allattamento

Non è noto se Rienso venga escreto nel latte umano. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di Rienso nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Non può essere escluso un rischio per i neonati/bambini in allattamento.

La decisione di interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Rienso deve essere presa tenendo in considerazione il vantaggio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva generale in ratti adulti (vedere paragrafo 5.3). In uno studio sullo sviluppo pre-natale e post-natale sui ratti sono stati osservati effetti avversi sulla maturazione sessuale e sulla capacità di riprodursi nella generazione F1 (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rienso può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In caso di sintomi quali capogiri, confusione o stordimento dopo la somministrazione di Rienso, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

Non stati effettuati studi sugli effetti e sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nelle sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto 1562 soggetti con CKD, sono state osservate reazioni avverse nel 7,9% dei pazienti che hanno ricevuto Rienso, di cui lo 0,2% considerato grave.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state sintomi gastrointestinali (diarrea, stipsi, nausea e vomito), cefalea, capogiro e ipotensione, tutte presenti in meno del 2,5% dei pazienti.

Reazioni gravi di ipersensibilità o di ipotensione sono non comuni (meno di 1 caso ogni 100 pazienti) e sono state riportate nello 0,2% (3/1562) dei soggetti con CKD che hanno ricevuto Rienso durante gli studi clinici. Uno di questi tre casi è stato caratterizzato anche come una reazione anafilattoide.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 presenta tutte le esperienze avverse osservate durante gli studi clinici in cui 1562 soggetti con CKD hanno ricevuto due iniezioni da 510 mg di Rienso separate da un intervallo di 2-8 giorni e durante l'esperienza post-marketing.

Tabella 2: reazioni avverse osservate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	COMUNE (≥1/100, <1/10)	NON COMUNE (≥1/1000, <1/100)	RARO (≥1/10000, <1/1000)	FREQUENZA NON NOTA (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Eosinofilia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità inclusa anafilassi*		Reazioni anafilattiche/anafilattoidi potenzialmente letali*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito Aumento dell'appetito	Disidratazione Gotta Iperkaliemia	
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Disgeusia Cefalea Sonnolenza Sensazione di bruciore	Parestesia	Sincope Non responsività perdita di coscienza
Patologie dell'occhio			Aumentata lacrimazione Offuscamento della vista	
Patologie cardiache				Tachicardia/aritmia, arresto cardiaco Arresto cardiorespiratorio Infarto del miocardio Cianosi Scompenso cardiaco congestizio
Patologie vascolari		Ipotensione (ipotensione, riduzione della pressione arteriosa) Vampate (vampate, vampate di calore) Ipertensione (ipertensione, rapido aumento della pressione)		Vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Epistassi	Broncospasmo Tosse Iperventilazione Ipossia Edema laringeo Edema faringeo Arresto respiratorio Insufficienza respiratoria Irritazione della gola Restringimento alla gola Respiro affannoso

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	COMUNE (≥1/100, <1/10)	NON COMUNE (≥1/1000, <1/100)	RARO (≥1/10000, <1/1000)	FREQUENZA NON NOTA (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali		Diarrea Stipsi Nausea Dolore addominale (distensione addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale) Vomito Alterazione del colore delle feci	Secchezza delle fauci Dispepsia Glossodinia	Gonfiore delle labbra Lingua gonfia
Patologie epatobiliari			Anomalie della funzione epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash (rash, rash generalizzato, rash con prurito, orticaria) Prurito (prurito generalizzato) Ecchimosi Sudorazione (iperidrosi, sudorazioni notturne) Iperpigmentazione della pelle Reazioni cutanee		Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore o rigidità muscolare/articolare (artralgia, mialgia, debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica) Dolore alla schiena Spasmi muscolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione al sito di iniezione (lividi al sito di infusione/iniezione, dolore, reazione, gonfiore, sensazione di calore, emorragia, irritazione, rash)	Affaticamento (astenia, affaticamento) Dolore toracico (fastidio toracico, dolore toracico) Brividi Febbre (sensazione di calore, piressia)		Scolorimento nel sito di iniezione Prurito al sito di iniezione
Esami diagnostici		Aumento della ferritina sierica	Diminuzione del glucosio nel sangue	polso assente Diminuzione della saturazione dell'ossigeno

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	COMUNE ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	NON COMUNE ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	RARO ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	FREQUENZA NON NOTA (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusione		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici, le reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione del trattamento e che si sono verificate in ≥ 2 pazienti trattati con Rienso includono ipotensione, gonfiore al sito di infusione, aumento dei livelli di ferritina sierica, dolore toracico, diarrea, capogiri, ecchimosi, prurito, insufficienza renale cronica e orticaria.

*Reazioni di ipersensibilità fatali e potenzialmente letali sono state osservate nell'esperienza post-marketing con Rienso (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati di sperimentazioni cliniche sul sovradosaggio di Rienso nell'uomo. Durante la fase post-marketing, diversi pazienti hanno ricevuto un sovradosaggio di Rienso compreso tra 1 g in 1 giorno e 2,5 g in 21 giorni. È stato osservato solo un caso di eruzione minore. Una somministrazione eccessiva di Rienso può causare accumulo di ferro in siti di immagazzinamento provocando potenzialmente emosiderosi.

Il monitoraggio periodico dei parametri di laboratorio di scorte di ferro, quali ferritina sierica e saturazione della transferrina, consente l'individuazione di accumulo di ferro. Tuttavia, è necessario prestare particolare attenzione nell'interpretazione dei livelli di ferro sierico nelle 24 ore successive alla somministrazione di Rienso, poiché i test di laboratorio possono sovrastimare il ferro sierico e il ferro legato alla transferrina misurando anche il ferro contenuto in Rienso. Vedere il paragrafo 4.4 sul sovraccarico di ferro e il paragrafo 4.2 come guida per le dosi.

Se richiesto, trattare il sovradosaggio con un agente chelante del ferro.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnato codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Rienso è un complesso carboidrato a base di ferro colloidale. Include particelle di ossido di ferro con un nucleo di ossido di ferro circondato da un involucro di poliglucosio sorbitolo carbossimetil etere. L'involucro isola il ferro bioattivo dai componenti plasmatici finché il complesso carboidrato a base di ferro non penetra nei macrofagi del sistema reticoloendoteliale di fegato, milza e midollo osseo. Quindi il ferro viene rilasciato per via intracellulare dal complesso carboidrato a base di ferro

all'interno di vescicole nei microfagi. Poi il ferro penetra nel pool intracellulare del ferro (ad es. ferritina) o viene trasferito nella transferrina plasmatica per il trasporto alle cellule precursori eritroidi per l'incorporazione nell'emoglobina.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Rienso (dose cumulativa di 1,02 grammi) per il trattamento della carenza di ferro in pazienti CKD con anemia da carenza di ferro sono state valutate in tre studi clinici randomizzati, in aperto, controllati (studi 1, 2 e 3). I risultati principali sull'efficacia al giorno 35 dalla fase controllata di ogni studio sono illustrati nella Tabella 3. Sono compresi i valori basali e la variazione media al giorno 35 dell'emoglobina (Hgb, g/dl), della saturazione della transferrina (TSAT, %) e della ferritina (ng/mL) nonché la proporzione di soggetti Hgb responder al giorno 35 (definita come proporzione di soggetti con un aumento di Hgb di almeno 1,0 g/dl) in ogni gruppo di trattamento per gli studi 1, 2 e 3.

Tabella 3: Riassunto degli endpoint di efficacia al giorno 35 (popolazione intention to treat)

Endpoint	Studio 1 CKD non in dialisi		Studio 2 CKD non in dialisi		Studio 3 CKD in emodialisi	
	Rienso n = 226	Ferro orale n = 77	Rienso n = 228	Ferro orale n = 76	Rienso n = 114	Ferro orale n = 116
Hgb al basale (media ± SD, g/dl)	9,9 ± 0,8	9,9 ± 0,7	10,0 ± 0,7	10,0 ± 0,8	10,6 ± 0,7	10,7 ± 0,6
Variazione di Hgb dal basale al giorno 35 (media ± SD, g/dl)	1,2* ± 1,3	0,5 ± 1,0	0,8* ± 1,2	0,2 ± 1,0	1,0* ± 1,1	0,5 ± 1,1
Proporzione di responder Hgb (%)	51,8	19,5	39,0	18,4	49,1	25,0
TSAT al basale (media ± 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
Variazione di TSAT dal basale al giorno 35 (media ± 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
Ferritina al basale (media ± 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
Variazione di ferritina dal basale al giorno 35 (media ± 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 per l'endpoint primario di efficacia

Hgb = emoglobina; TSAT = saturazione della transferrina; SD = deviazione standard

In tutti e tre gli studi, i pazienti con CKD e anemia da carenza di ferro sono stati randomizzati al trattamento con Rienso o ferro orale. Rienso è stato somministrato in due iniezioni endovenose da 510 mg (separate da 2-8 giorni) e il ferro orale (fumarato ferroso) è stato somministrato in una dose giornaliera totale di 200 mg di ferro elementare per 21 giorni. Gli esiti principali dello studio hanno valutato la variazione di emoglobina dal basale al giorno 35. Gli studi 1 e 2 hanno arruolato pazienti con CKD non dipendenti da dialisi e lo studio 3 ha arruolato pazienti sottoposti a emodialisi.

Nello studio 1, l'età media dei pazienti era di 66 anni (tra 23 e 95); il 60% era costituito da donne; il 65% da caucasici, il 32% di razza nera e il 2% di altre razze. Nei gruppi trattati con Rienso e con ferro orale, rispettivamente il 42% e il 44% dei pazienti stavano ricevendo agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) al basale.

Nello studio 2, l'età media dei pazienti era di 65 anni (tra 31 e 96); il 61% era costituito da donne; il 58% da caucasici, il 35% di razza nera e il 7% di altre razze. Nei gruppi trattati con Rienso e con ferro orale, rispettivamente il 36% e il 43% dei pazienti stavano ricevendo ESA al basale.

Nello studio 3, l'età media dei pazienti era di 60 anni (tra 24 e 87); il 43% era costituito da donne; il 34% da caucasici, il 59% di razza nera e il 7% di altre razze. Tutti i pazienti stavano ricevendo ESA al basale.

Al termine della fase controllata di ogni sperimentazione di fase 3, i pazienti che erano carenti di ferro e anemici potevano essere facoltativamente ritrattati e ricevere due iniezioni endovenose da 510 mg aggiuntive di Rienso per una dose cumulativa totale di 2,04 g. In totale, 69 pazienti hanno ricevuto una dose cumulativa totale di 2,04 g. Le reazioni avverse successive a questa somministrazione ripetuta di Rienso sono state simili nella natura e nella frequenza a quelle osservate dopo le prime due iniezioni endovenose.

In una sperimentazione controllata con placebo, crossover, 713 pazienti con CKD hanno ricevuto una dose singola da 510 mg di Rienso e placebo. Le reazioni avverse riportate in questi pazienti sono state simili nella natura e nella frequenza a quelle osservate nelle altre sperimentazioni cliniche.

Dati post-marketing provenienti da cliniche per la dialisi negli Stati Uniti

I dati osservazionali retrospettivi di tre grandi cliniche per emodialisi negli USA nel corso di 1 anno hanno riguardato il trattamento di oltre 8600 pazienti con più di 33300 dosi somministrate di Rienso; quasi il 50% dei pazienti ha ricevuto dosi ripetute con 4 o più dosi. L'emoglobina media è aumentata (0,5-0,9 g/dl) dopo il trattamento e si è stabilizzata nell'intervallo di 11-11,7 g/dl in un periodo di 10 mesi dopo la dose; non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza con le dosi ripetute.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rienso in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'anemia da carenza di ferro (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di Rienso è stata esaminata in soggetti sani e in pazienti con CKD stadio 5D in emodialisi. Rienso ha presentato un'eliminazione dal sangue dose-dipendente, di capacità limitata con un'emivita di circa 16 ore nell'uomo. C'è stata una riduzione della clearance (CL) con l'aumentare delle dosi di Rienso. Il volume di distribuzione (Vd) era coerente con il volume plasmatico e la concentrazione plasmatica massima media (C_{max}) e i valori dell'emivita terminale ($t_{1/2}$) sono aumentati con la dose. I valori stimati di CL e Vd dopo due dosi da 510 mg di Rienso somministrato per via endovenosa entro 24 ore sono stati rispettivamente di 69,1 mL/h e 3,3 L. La C_{max} e il tempo di concentrazione massima (t_{max}) sono stati rispettivamente di 206 mcg/mL e 0,32 h. La velocità di infusione non ha influenzato i parametri farmacocinetici di Rienso. Non sono state osservate differenze di sesso nei parametri farmacocinetici di Rienso. Rienso non è eliminato con l'emodialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tolleranza locale e immunotossicità. In uno studio di tossicità a 4 settimane nei ratti con dosi ripetute, dopo interruzione del trattamento per 26 settimane, sono state osservate nelle femmine alterazioni epatiche (emorragie focali o multifocali, necrosi emorragica, infiammazione cronica e/o iperplasia del dotto biliare) (la HED cumulativa di tutti i gruppi delle dosi era confrontabile a un multiplo di 5,1 e 10,5 della dose terapeutica cumulativa nell'uomo (2 x 510 mg Fe) in un soggetto di 60 kg). Questi effetti non sono stati osservati negli animali maschi dello studio né in uno studio di tossicità nei ratti con dosi ripetute a 13 settimane

(senza interruzione del trattamento). Come osservato dai dati clinici non vi è evidenza che questi effetti osservati nei ratti femmina siano rilevanti per l'uomo. Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con Rienso.

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva generale nei ratti che hanno ricevuto Rienso per via endovenosa a dosi fino a 18 mg Fe/kg/giorno (dose equivalente nell'uomo - HED di 2,9 mg Fe/kg/giorno). La somministrazione di Rienso durante l'organogenesi nei ratti a dosi tossiche per la madre di 100 mg Fe/kg/giorno ha causato una riduzione del peso fetale.

Nei conigli la somministrazione di Rienso durante l'organogenesi, ha indotto una riduzione dei pesi fetali e malformazioni esterne e/o dei tessuti molli (arti anteriori malruotati o flessi, arti posteriori malruotati, idrocefalia interna, cervelli assenti, palatoschisi e microglossia) alla dose elevata di 45,3 mg Fe/kg/giorno per 14 giorni (HED di 14,6 mg Fe/kg/giorno), dose che induce solo una tossicità materna minima.

In uno studio sullo sviluppo pre-natale e post-natale nei ratti, la maturazione sessuale è stata ritardata nei cuccioli maschi con la dose elevata di 60 mg Fe/kg/giorno (HED di 9,7 mg Fe/kg/giorno). Nei cuccioli femmina dei gruppi con dose media ed elevata rispettivamente di 30 mg Fe/kg/giorno e 60 mg Fe/kg/giorno rispettivamente (HED di 4,8 mg Fe/kg/giorno e 9,7 mg Fe/kg/giorno rispettivamente) la maturazione sessuale è stata ritardata ed è stata osservata un'alterazione del ciclo dell'estro in alcune femmine. La capacità di procreare (capacità riproduttiva) è stata ridotta nei maschi con dosi elevate e nelle femmine con dosi medie ed elevate, indipendentemente se i maschi F1 erano accoppiati con le femmine F1 o se i maschi F1 erano accoppiati con femmine naive e viceversa.

In uno studio sull'allattamento nei ratti si è verificata un'escrezione minima di Rienso o radioattività derivante da Rienso nel latte dopo la somministrazione singola per via endovenosa di circa 100 mg Fe/kg (HED di 16,1 mg Fe/kg, circa 2 volte la dose umana raccomandata di 510 mg su una base di mg/m²) di prodotto non marcato, marcato ⁵⁹Fe o ¹⁴C a ratti in allattamento 10-11 giorni post-parto, con un picco da 8 a 24 ore dopo la somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Poliglucosio sorbitolo carbossimetil etere (PSC)
Mannitolo
Acqua per preparazioni iniettabili
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

48 mesi.

Validità dopo prima apertura e dopo diluizione per l'infusione:

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 96 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato subito, altri tempi di conservazione e condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono eccedere 4 ore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Rienso deve essere miscelato solo con cloruro di sodio sterile 9 mg/mL (0,9%) o glucosio sterile al 5% fino a una concentrazione finale di 2-8 mg di ferro per mL.

Non devono essere usate altre soluzioni per diluizione o altri agenti terapeutici endovenosi. Per istruzioni sulla diluizione, vedere paragrafo 4.2.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

17 mL di soluzione in un flaconcino (in vetro di tipo I) con un tappo (gomma di clorobutile) e un sigillo in alluminio a ghiera.

Disponibile in confezioni da 1, 2, 6 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione di Rienso

I flaconcini sono soltanto per uso singolo.

I flaconcini devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di particelle sospese e danneggiamenti prima della somministrazione.

Rienso deve essere somministrato con un'infusione endovenosa in un sito di accesso venoso nuovo o esistente.

Effettuare la somministrazione nel modo seguente:

Pazienti in emodialisi:

La somministrazione della dose deve iniziare quando la pressione arteriosa è stabile e il paziente ha completato almeno un'ora di emodialisi.

Per tutti i pazienti:

- Somministrare Rienso con un'infusione nel modo seguente:
 - 510 mg (un flaconcino) diluiti in 50-250 mL di cloruro di sodio sterile allo 0,9% o di glucosio sterile al 5%, somministrati per almeno 15 minuti (concentrazione di 2-8 mg di ferro per mL).
- I pazienti devono essere attentamente monitorati per segnali e sintomi di reazioni di ipersensibilità incluso il monitoraggio della pressione sanguigna e del polso durante ogni infusione di Rienso e per almeno 30 minuti dopo di essa. I pazienti devono inoltre essere messi in posizione sdraiata o semi-sdraiata durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo di essa.
- Somministrare un solo flaconcino per infusione. Un secondo flaconcino del medicinale deve essere somministrato per infusione da due a otto giorni dopo, se indicato.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Danimarca
P: +45 4677 1111
F: +45 4677 6560

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.>

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Condizione	Data
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) per caratterizzare ulteriormente i timori per la sicurezza correlati alle reazioni di ipersensibilità. I risultati dello studio dovranno essere inclusi nel RMP aggiornato. Relazione finale sullo studio da presentare entro:	31 luglio 2016

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco