

VALMISTEYHTEENVETO

■ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diafer 50 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää rauta(III)derisomaltoosi vastaten 50 mg rautaa.

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää rauta(III)derisomaltoosi vastaten 100 mg rautaa.

Yksi millilitra liuosta sisältää enintään 4,6 mg (0,2 mmol) natriumia, katso kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Tummanruskea, läpinäkymätön liuos, jonka pH on 5,0–7,0 ja osmolariteetti on noin 400 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diafer on tarkoitettu käytettäväksi munuaissairauden vuoksi dialyysihoitoa saavien aikuispotilaiden raudanpuutteen hoitoon silloin, kun suun kautta otettavat rautavalmisteet ovat tehottomia tai niitä ei voida käyttää.

Raudanpuutediagnoosin on perustuttava asianmukaisiin laboratoriotuloksiin (kuten seerumin ferritiini, seerumin rauta, transferrinin saturaatio tai hypokromiset punasolut).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Diaferia voidaan antaa enintään 200 mg:n annoksina niin, että viikon enimmäisannos on 1000 mg. Jos potilas tarvitsee enemmän kuin 200 mg rautaa, on käytettävä muita rautaa sisältäviä lääkevalmisteita, joita annetaan laskimoon.

Rauta-annostus on arvioitava yksilökohtaisesti sen perusteella, mikä on hoidettavan potilaan kliininen vaste, johon kuuluu muun muassa hemoglobiinin, ferritiinin ja transferrinisaturaation, samanaikaisen hoidon erytropoieesia stimuloivalla aineella (ESA) ja ESA-hoidon annostuksen määrän arviointi. Hoitotavoitteet voivat vaihdella potilaskohtaisesti ja paikallisten ohjeiden mukaan.

Rautaa voidaan ylläpitohoitona antaa laskimoon pieninä annoksina, joita annetaan säännöllisin väliajoin niin, että rauta-arvot pysyvät tasaisesti tiettyjen raja-arvojen sisällä. Näin voidaan estää raudanpuutoksen syntyminen ja rauta-arvojen lasku alle tiettyjen raja-arvojen.

Pediatriset potilaat

Diaferia ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, koska sen turvallisuudesta ja vaikuttavuudesta ei ole riittävästi tietoja.

Antotapa

Jokaisen Diafer-valmisteen antamisen aikana ja sen jälkeen on tarkkailtava huolellisesti, ilmeneekö potilaalla yliherkkyysoireita johtuvia merkkejä tai oireita.

Diafer-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Diafer-injektion jälkeen potilasta on tarkkailtava hättävien vaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan (ks. kohta 4.4).

Aikuiset ja iäkkäät henkilöt:

Diafer voidaan antaa joko bolusinjektiona suoneen, infuusiona laskimoon tai suorana injektiona dialyysilaitteen laskimoliittymähaaraan. Se voidaan antaa laimentamattomana tai laimennettuna enintään 20 ml:aan steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridia.

Diaferia ei saa antaa samanaikaisesti suun kautta annettavien rautavalmisteen kanssa, koska se saattaa vähentää suun kautta annetun raudan imeytymistä (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Muusta kuin raudanpuutteesta johtuva anemia (esimerkiksi hemolyyttinen anemia)
- Raudan ylimäärä tai häiriöt raudan hyödyntämisessä (esim. hemakromatoosi, hemosideroosi)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, Diafer-valmisteeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Tunnettu vakava yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmisteeille
- Maksakirroosiin tai hepatiittiin liittyvä dekompensoitumaton maksan vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Parenteraalisesti annostellut rautavalmisteen saattavat aiheuttaa yliherkkyysoireita, mukaan luettuna vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio. Yliherkkyysoireita on myös ilmoitettu aiempien parenteraalisten rautayhdistelmien rutiininomaisen annosten jälkeen. Ilmoituksia on tehty yliherkkyysoireista, jotka ovat edenneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepelvaltimospasmi, joka voi aiheuttaa sydäninfarktin, ks. kohta 4.8).

Riski on suurempi potilailla, joilla tiedetään olevan allergioita, mukaan luettuina lääkeallergiat ja potilaat joilla on ollut vakava astma, ekseema tai muu atooppinen allergia.

Parenteraalisiin rautayhdistelmiin liittyy myös suurentunut yliherkkyysoireiden riski potilailla, joilla on immunologinen sairaus tai tulehdustila (kuten systeeminen lupus erythematosus tai nivelreuma).

Diafer-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Diafer-injektion jälkeen jokaista potilasta olisi tarkkailtava hättävien vaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan. Jos yliherkkyysoireita tai merkkejä intoleranssista havaitaan valmisteen antamisen aikana, hoito on keskeytettävä välittömästi. Sydän- ja hengitysjärjestelmän elvytykseen tarvittavien laitteiden ja akuuttien anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden hoitamiseen tarvittavan välineistön on oltava saatavilla, mukaan luettuna injisoitava adrenaliiniliuos, jonka vahvuus on 1:1000. Lisähoitoa antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla annetaan tarpeen mukaan.

Parenteraalista rautaa tulisi antaa varoen, jos potilaalla on akuutti tai krooninen infektio.

Diaferia ei tule antaa potilaille, joilla on bakteremia.

Verenpaine voi laskea, jos injektio laskimoon annetaan liian nopeasti.

Diafer-valmisteen vuotamista laskimon viereen on vältettävä tarkoin annon aikana. Diafer-valmisteen vuotaminen laskimon viereen injektio paikassa voi aiheuttaa ihoärsytystä ja pistoskohdan ihon mahdollisesti pitkäkestoisen värjäytymisen ruskeaksi. Jos valmistetta vuotaa laskimon viereen, Diafer-injektio on lopetettava heti.

Yksi millilitra laimentamatonta Diafer-valmistetta sisältää enintään 4,6 mg (0,2 mmol) natriumia. Tämä on otettava huomioon, kun hoidetaan potilaita, joiden suolankäyttöä valvotaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavan raudan imeytyminen heikkenee, jos sitä otetaan samanaikaisesti minkä tahansa parenteraalisesti otettavan rautavalmisteen kanssa. Hoidon suun kautta käytettävällä raudalla saa aloittaa aikaisintaan 5 vuorokautta ensimmäisen Diafer-pistoksen saamisen jälkeen. Parenteraalisesti otettu rauta voi nostaa seerumin bilirubiiniarvoja ja laskea seerumin kalsiumarvoja vääristyneesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diafer-valmisteesta ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Raskauden aikainen käyttö vaatii ensin huolellisen riski/hyöty-arvion, eikä Diafer-valmistetta pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ilmenevää raudanpuutetta voidaan usein hoitaa suun kautta annettavalla rautavalmisteella. Mikäli hoidosta saatava hyöty arvioidaan äidille ja sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi, suositellaan tämän hoidon rajoittamista raskauden toiseen ja kolmanteen kolmannekseen.

Parenteraalisten rautavalmisteiden antamisen jälkeen voi esiintyä sikiön bradykardiaa. Se on yleensä ohimenevää ja johtuu äidin yliherkkyysoireista. Syntymättömän lapsen tilaa on seurattava huolellisesti, kun raskaana olevalle naiselle annetaan parenteraalisia rautavalmisteita laskimoon.

Imetys

Diaferin erittymisestä äidinmaitoon ei ole saatavilla tietoa.

Hedelmällisyys

Tutkimustietoa Diafer-valmisteen vaikutuksesta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Diaferilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Diaferista on vähän kliinistä aineistoa, haittavaikutuksia koskeva tieto pohjautuu pääasiassa muista parenteraalisista rautavalmisteista saatuihin turvallisuustietoihin.

Haittavaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän yli 1 %:lla potilaista.

Äkillisiä, vaikeita anafylaktisia reaktioita voi esiintyä annettaessa parenteraalisia rautavalmisteita, joskin ne ovat harvinaisia. Ne alkavat tavallisesti minuuttien kuluessa lääkkeen antamisesta ja niille on tyypillistä äkillisesti alkava hengityksen vaikeutuminen ja/tai kardiovaskulaarinen kollapsi. Kuolemantapauksista on raportoitu. Muut vähemmän vakavat välittömän yliherkkyyden oireet ovat myös harvinaisia, ja niitä ovat nokkosrokko, ihottumat, kutina, pahoinvointi ja vilunväristykset. Lääkkeen anto on välittömästi lopetettava, jos havaitaan anafylaktisen reaktion oireita. Parenteraaliset rautavalmisteet voivat aiheuttaa myös viivästyneitä reaktioita, jotka voivat olla vakavia. Niiden oireita ovat nivelkiput, lihaskivut ja joskus kuume. Niiden alku vaihtelee useista tunteista neljään päivään lääkkeen annostelusta. Oireet kestävät yleensä kahdesta neljään päivään ja ne häviävät itsestään tai tavallisilla kipulääkkeillä. Lisäksi voi esiintyä reumaan liittyvien nivelkipujen pahenemista, ja paikallisreaktiot voivat aiheuttaa kipua ja tulehdusta pistoskohdassa sekä laskimotulehdusta.

Hyvin yleiset (<1/10)

Yleiset ($\geq 1/100$ –<1/10)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ –<1/100)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ –<1/1\ 000)

Hyvin harvinaiset (<1/10\ 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Sydän

Harvinaiset: Rytmihäiriö, takykardia

Hyvin harvinainen: Sikiön sydämen hidasllyöntisyys, sydämentykytys

Tuntematon: Kounisin oireyhtymä

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset: Hemolyysi

Hermosto

Melko harvinaiset Näön hämärtyminen, puutuminen, äänen käheytyminen

Harvinaiset: Tajuttomuus, kouristukset, heitehuimaus, levottomuus, tärinä, uupumus mielentilan muutokset

Hyvin harvinaiset: Päänsärky, parestesia

Kuulo ja tasapainoelin

Hyvin harvinainen: Ohimenevä kuurous

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Hengenahdistus

Harvinainen: Rintakipu

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: Pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, ummetus

Harvinainen: Ripuli

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: Punoitus, kutina, ihottuma

Harvinainen: Angioedeema, hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: Kouristukset

Harvinainen: Lihaskivut, nivelsärky

Verisuonisto:

Harvinainen: Alhainen verenpaine

Hyvin harvinainen: Korkea verenpaine

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Anafylaktiset reaktiot, kuumotus, kuume, aristus, tulehdus lähellä pistokohtaa ja paikalliset laskimotulehdusreaktiot

Harvinainen: Uupumus

Hyvin harvinainen: Akuutit vakavat anafylaktiset reaktiot

Tuntematon: Influenssan kaltaiset oireet, joiden alkamisaika voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksesta. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Diaferin rauta(III)derisomaltoosin toksisuus on vähäinen. Valmiste on hyvin siedetty, ja tahattoman yliannoksen vaara on pieni.

Suurten annosten parenteraalisesti annettua rautaa (500 mg tai enemmän) on raportoitu värjäävän valmisteen antamisesta neljän tunnin kuluttua otetun veren seerumin ruskeaksi.

Yliannos voi johtaa varastoraudan kertymiseen ja mahdollisesti hemosideroosiin. Rautamääriä kuvaavien suureiden, kuten seerumin ferritiinin, seuraaminen voi auttaa huomaamaan raudan kumulaation. Tukitoimina voidaan käyttää kelatoivia aineita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parenteraalisesti annettava rautavalmiste, ATC-koodi: B03AC

Diafer-injektioneste on kolloidi, jossa rauta on vahvasti sitoutuneena sferoidaalisiin rauta-hiilihydraattipartikkeleihin. Yhdisteen hiilihydraattiosa koostuu derisomaltoosista, joka puolestaan koostuu 3–5 molekyylipainoltaan keskimäärin 1000 kDa:n glukoosiyksiköstä. Yhdiste muodostaa vakaan matriisityyppisen rakenteen, jossa noin 10 kolmiarvoista rauta-atomia on sitoutunut yhteen derisomaltoosipentameeriin. Derisomaltoosi ei sisällä sokerijäämiä, jotka voisivat osallistua hapetus-pelkistysreaktioihin.

INN-nimi: Rauta(III)derisomaltoosi (tunnetaan myös nimellä rauta(III)isomaltosidikompleksiä).

Rauta on ionisoitumattomana vesiliukoisena muotona vesiliuoksessa, jonka pH on 5,0 – 7,0.

Osoitus terapeuttisesta tehosta nähdään muutaman päivän kuluessa Diaferin antamisesta retikulosyyttien määrän lisääntymisenä.

Seerumin ferritiinipitoisuus on huipussaan noin 7–9 päivää sen jälkeen, kun Diaferia on annettu suonensisäisesti, ja palautuu hitaasti perustasolle noin 3 viikon kuluttua,

5.2 Farmakokineetiikka

Diafer-valmisteesta ei ole farmakokineettisiä tutkimuksia. Ilmoitetut tiedot perustuvat useista parenteraalisesti annettavista rautavalmisteista oleviin lähteisiin.

Diafer sisältää rautaa voimakkaasti sitoutuneessa kompleksissa, joka sallii raudan kontrolloidun ja hitaan siirtymisen rautaa kuljettaviin proteiineihin siten, että raudan vapautumisen riski on vähäinen.

Suoneen annon jälkeen rauta(III)derisomaltoosi siirtyy nopeasti retikuloendoteliaaliseen (RES) järjestelmään, erityisesti maksassa ja pernassa, mistä rauta vapautuu hitaasti. Kokonaisraudan (sitoutuneen ja kiertävän) puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin yksi vuorokausi.

Kiertävä rauta poistuu plasmasta retikuloendoteliaalijärjestelmän soluihin, joissa kompleksi pilkkoutuu raudaksi ja derisomaltoosi:ksi. Rauta sitoutuu välittömästi saatavilla oleviin proteiineihin muodostaen hemosideriiniä tai ferritiiniä, jotka ovat raudan fysiologisia varastomuotoja, tai vähemmässä määrin kuljetusmolekyylillä transferriniin. Tämä fysiologisesti säädeltävä rauta siirtyy hemoglobiiniin ja rautavarastoihin, joissa on puutetta raudasta.

Rauta ei poistu elimistöstä helposti, ja sen kertyminen voi olla myrkyllistä. Kompleksin koon takia derisomaltoosi ei poistu munuaisten kautta. Pieniä määriä rautaa poistuu virtsan ja ulosteiden mukana.

Derisomaltoosi metaboloituu tai erittyy.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Diafer-valmisteesta ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Ilmoitetut tiedot perustuvat useita parenteraalisesti annettavia rautavalmisteita koskeviin lähteisiin.

Suurina, yli 125 mg rautaa/painokilo kerta-annoksina rautakompleksien on raportoitu olevan teratogeenisiä ja aiheuttavan sikiökuolemia tiineillä eläimillä, joilla ei ole raudanpuutosta. Kliinisessä käytössä suurin suositeltu annos on 20 mg rautaa/painokilo.

Muuta relevanttia prekliinistä tietoa lääkettä määräävälle lääkärille ei ole sen lisäksi, mitä on mainittu muissa valmisteyhteenvedon kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)
Suolahappo (pH:n säätelyyn)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuudesta ei ole saatavilla tutkimustietoa, valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

Kestoaika säiliön ensimmäisen avaamisen jälkeen (laimentamaton):

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi.

Steriilillä 0,9 %:lla natriumkloridilla laimennetun liuoksen kesto aika:

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu 48 tunnin ajan 30 °C:ssa liuotettuna enintään 20 ml:aan steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridia.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei avaamis-, rekonstituutio- ja laimentamistapa estä mikrobiologisen kontaminaation.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -tapa ovat käyttäjän vastuulla

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteen liuotuksesta ja sen säilytysolosuhteista avaamisen jälkeen katso 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin 1 lasiampulli.

Pakkauskoot: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 25 x 2 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkista ampullit silmämääräisesti ennen käyttöä sakan tai vioittumisen havaitsemiseksi. Käytä vain ne, joiden sisältämässä liuoksessa ei ole sakkaa ja liuos on homogeeninen.

Diafer on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Diaferia saa sekoittaa vain steriiliin 0,9 %:seen natriumkloridiin. Muita suonensisäisiä laimennusliuoksia ei pidä käyttää. Muita lääkkeitä ei saa lisätä. Katso laimennusohjeet kohdasta 4.2.

Injektiota varten valmistettu liuos tulee tarkistaa ennen käyttöä. Käytä vain liuoksia, joissa ei ole sakkaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31802

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14. helmikuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.08.2020