

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diafer 50 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää rauta(III)derisomaltoosia 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 erytropoiesia 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 yliherkkyyksireaktioista 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 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-valmistelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Tunnettu vakava yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmistelle
- Maksakirroosiin tai hepatiittiin liittyvä dekompensoitumaton maksan vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Parenteraalisesti annostellut rautavalmisteen saattavat aiheuttaa yliherkkyyksireaktioita, mukaan luettuna vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio.

Yliherkkyyksireaktioita on myös ilmoitettu aiempien parenteraalisten rautayhdistelmien rutiininomaisen annosten jälkeen. Ilmoituksia on tehty yliherkkyyksireaktioista, 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 yliherkkyyksireaktoriski 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 yliherkkyyksireaktioita 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 injektiopaikassa 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, puutumisen, äänen käheytyminen

Harvinaiset: Tajuttomuus, kouristukset, heitehuimaus, levottomuus, tärinä, uupumus mielen tilan 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 glukoosiyksiköistä. 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 määrääväille 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 mikrobiologista kontaminaatiota.

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 pakkauskoost

Tyyppin 1 lasiampulli.

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

Kaikkia pakkauskoostoja 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 lääkeaineita 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

07.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diafer 50 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter lösning innehåller 50 mg järn i form av järn(III)derisomaltos.

En ampull med 2 ml innehåller 100 mg järn i form av järn(III)derisomaltos.

En ml lösning innehåller upp till 4,6 mg (0,2 mmol) natrium, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Mörkbrun, icke-transparent lösning med pH 5,0-7,0 och en ungefärlig osmolaritet på 400 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diafer används för behandling av järnbrist hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som får dialys, när perorala järnpreparat är ineffektiva eller inte kan användas.

Diagnosen järnbrist ska baseras på lämpliga laborietester (t.ex. serumferritin, serumjärn, transferrinmättnad eller hypokroma röda blodkroppar).

4.2 Dosering och administrationssätt

Dosering

Diafer kan ges i doser upp till 200 mg med en maxdos på 1000 mg i veckan. Om en större dos än 200 mg järn behövs ska andra läkemedel med järn avsedda för intravenös användning användas.

Järndosen måste anpassas individuellt beroende på kliniska svar på behandling inklusive en utvärdering av hemoglobin, ferritin och transferrin mättnad, samtidig behandling med erytropoesstimulerande medel (ES) och dosen för ESA-behandlingen. Riktmärken kan variera från patient till patient och beroende på lokala riktlinjer.

Underhållsbehandling med intravenöst järn kan ges i små doser administrerade med jämna mellanrum för att hålla järnstatustesterna stabila inom vissa gränser med avsikten att undvika utveckling av järnbrist eller att testparametrarna för järn sjunker under vissa nivåer.

Pediatrisk population:

Diafer rekommenderas inte till barn och ungdomar < 18 år på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt hos barn.

Administrationssätt

Övervaka patienter noggrant avseende på tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner under och efter varje administrering av Diafer.

Diafer 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. Patienten ska observeras med avseende på biverkningar under minst 30 minuter efter varje injektion av Diafer (se avsnitt 4.4).

Vuxna och äldre:

Diafer kan administreras antingen som intravenös bolusinjektion eller under en hemodialysbehandling direkt i den venösa delen av dialysatorn. Det kan administreras utspätt eller utspätt i upp till 20 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning.

Diafer bör inte administreras samtidigt som perorala järnpreparat, eftersom absorptionen av peroralt järn kan försämrats (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Anemi som inte beror på järnbrist (t.ex. hemolytisk anemi)
- Järnöverskott eller störningar i utnyttjandet av järn (t.ex. hemokromatos, hemosideros)
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, Diafer eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Konstaterad allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnprodukter
- Dekompenserad levercirros och hepatit

4.4 Varningar och försiktighet

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. Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har utvecklats till Kounis syndrom (akut allergisk koronar artärspasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Risken är större för patienter med konstaterade allergier inklusive läkemedelsallergier, däribland patienter med en svår astma, eksem eller andra atopiska allergier i anamnesen.

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).

Diafer 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. Varje patient ska övervakas avseende biverkningar under minst 30 minuter efter varje injektion av Diafer. 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 1:1000 adrenalinslösning. Ytterligare behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider ges efter behov.

Parenteralt järn ska användas med försiktighet vid akut eller kronisk infektion.

Diafer bör inte användas av patienter med pågående bakteriemi.

Hypotensiva episoder kan uppstå om en intravenös injektion administreras för snabbt.

Försiktighet bör vidtas för att undvika paravenöst läckage vid administrering av Diafer. Paravenöst läckage av Diafer kan leda till hudirritation och eventuellt långvarig brun missfärgning vid injektionsstället. Vid paravenöst läckage måste administreringen av Diafer stoppas omedelbart.

En ml utspädd Diafer innehåller upp till 4,6 mg (0,2 mmol) natrium. Detta måste beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Som med alla parenterala järnpreparat reduceras absorptionen av peroralt järn vid samtidigt administration. Behandling med peroralt järn ska påbörjas tidigast 5 dagar efter den sista injektionen av Diafer.

Parenteralt järn kan orsaka falska förhöjda värden av serumbilirubin och falska sänkta värden av serumkalcium.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av Diafer till gravida kvinnor. Därför krävs en noggrann risk/nytta-bedömning före användning under graviditet. Diafer 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 Diafer ska begränsas till den andra och tredje trimestern om nyttan bedöms uppväga den potentiella risken för både modern och fostret.

Fosterbradykardi kan förekomma efter administrering av parenteralt järn. Tillståndet är vanligtvis övergående och är en följd av en överkänslighetsreaktion hos modern. Det ofödda barnet ska övervakas noggrant under intravenös administrering av parenteralt järn till gravida kvinnor.

Amning

Det finns ingen tillgänglig information om utsöndring av Diafer i bröstmjolk.

Fertilitet

Det finns inte någon information tillgänglig om de möjliga effekterna av Diafer på manlig och kvinnlig fertilitet

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner

Diafer har ingen eller en försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.9 Biverkningar

På grund av begränsade kliniska data om Diafer är nämnda biverkningar huvudsakligen baserade på säkerhetsdata för andra parenterala järnlösningar.

Mer än 1 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar.

Akuta, allvarliga anafylaktoida reaktioner kan uppstå vid användning av parenterala järnpreparat, även om det är ovanligt. De uppträder vanligtvis under de första minuterna efter administrationen och kännetecknas allmänt av plötsliga andningssvårigheter och/eller kardiovaskulär kollaps, dödsfall har rapporterats. Andra mindre allvarliga yttringar av omedelbar överkänslighet är också vanliga och inkluderar urtikaria, hudutslag, klåda, illamående och frossa. Administrationen måste omedelbart avbrytas om tecken på en anafylaktisk reaktion observeras.

Parenterala järnpreparat kan också ge upphov till fördröjda reaktioner som kan vara allvarliga. Dessa kan kännetecknas av artralgi, myalgi och ibland feber. Uppkomsten kan variera från flera timmar upp till fyra dagar efter administrationen. Symtomen varar vanligtvis två till fyra dagar och regleras

spontant eller efter användning av enkla smärtstillande medel. Dessutom kan exacerbation av ledvärk i reumatoid artrit förekomma och lokala reaktioner kan orsaka smärta och inflammation vid eller i närheten av injektionsstället och ytliga flebiter.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($\geq 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas med tillgängliga data)

Hjärtat

Sällsynt: Arytmi, takykardi

Mycket sällsynt: Fetal bradykardi, hjärtklappning

Ingen känd frekvens: Kounis syndrom

Blod- och lymfsystemet

Mycket sällsynt: Hemolys

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Dimsyn, domning, dysfoni

Sällsynt: Medvetlöshet, kramper, yrsel, rastlöshet, darrningar, trötthet, förändrat mentalt tillstånd

Mycket sällsynt: Huvudvärk, parastesi

Öra och balansorgan

Mycket sällsynt: Övergående dövhet

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

Sällsynt: Bröstsmärta

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Illamående, kräkningar, buksmärta, förstoppning

Sällsynt: Diarré

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Rodnad, klåda, utslag

Sällsynt: Angioödem, svettning

Muskuloskeletala systemet och bindvävnad

Mindre vanliga: Kramper

Sällsynt: Myalgi, artralgi

Besvär med blodkärl

Sällsynt: Hypotoni

Mycket sällsynt: Hypertoni

Allmänna besvär och förhållanden vid administrationsstället

Mindre vanliga: Anafylaktoida reaktioner, värmekänsla, feber, ömhet, inflammation nära injektionsstället, ytliga flebiter.

Sällsynt: Trötthet

Mycket sällsynt: Akut och allvarlig anafylaktiska reaktioner

Ingen känd frekvens: Influensaliknande sjukdom som kan uppstå inom några timmar upp till flera dagar efter injektion

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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Järn(III)derisomaltos i Diafer har låg toxicitet. Preparatet tolereras väl och risken för oavsiktlig överdosering är minimal.

Stora doser av parenteralt järn (500 mg eller mer) har rapporterats ge en brun färg till serum från ett blodprov som tag fyra timmar efter administrationen.

Överdoser kan leda till ansamling av järn på lagringsplatser och till slut leda till hemosideros. Övervakning av järnparametrar såsom serumferritin kan bidra till upptäckt av järnackumulering. Stödjande åtgärder såsom kelatbildande medel kan användas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Parenteralt järnpreparat, ATC-kod: B03AC

Diafer injektionsvätska är en kolloid med starkt bundet järn i sfäroida partiklar av järnkolhydrat. Kolhydratdelen av komplexet utgör derisomaltos, som består av 3-5 glukosenheter med en medelmolekylvikt på ca 1000 kDa. Komplexet bildar en stabil struktur av matristyp med ca 10 järn(III)-atomer till en molekyl av derisomaltos pentamer. Derisomaltos innehåller inga reducerade sockerrester som kan vara inblandade i komplexa redoxreaktioner. INN-namn: Järn(III)derisomaltos (även känd som järn(III)isomaltosid 1000).

Järnet finns i en icke-jonisk vattenlöslig form i en vattenhaltig lösning med pH mellan 5,0 och 7,0.

Bevis på en terapeutisk respons kan ses inom några dagar efter administrationen av Diafer, såsom en ökning av antalet retikulocyter.

Serumferritin når sin topp ungefär 7 till 9 dagar efter en intravenös dos av Diafer och återgår långsamt till baslinjen efter ca 3 veckor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier finns inte tillgängliga för Diafer. Informationen är baserad på litteraturdata från olika parenterala järnpreparat.

Diafer innehåller järn i ett starkt bundet komplex som möjliggör en kontrollerad och långsam frisättning av biotillgängligt järn till järnbindande proteiner som liten risk för fritt järn.

Efter intravenös administration tas järn(III)derisomaltos snabbt upp av cellerna i det retikuloendoteliala systemet (RES), särskilt i levern och mjälten där järnet frisätts långsamt. Halveringstiden i plasma är ca 1 dag för totaljärn (bundet och cirkulerande).

Cirkulerande järn avlägsnas från plasman genom celler i det retikuloendoteliala systemet som delar upp komplexet i dess komponenter av järn och derisomaltos. Järnet binds omedelbart till de tillgängliga proteindelarna för att bilda hemosiderin eller ferritin, den fysiologiska lagringen bildas av järn, eller i mindre utsträckning till transportmolekylen transferrin. Detta järn, som är föremål för fysiologisk kontroll, fyller på hemoglobin och uttömda järndepåer.

Järn elimineras inte med lätthet från kroppen och ackumulering kan vara giftigt. På grund av komplexets storlek kan inte järn(III)derisomaltos elimineras via njurarna. Små mängder järn elimineras med urin och avföring.

Derisomaltos metaboliseras eller utsöndras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Farmakokinetiska studier finns inte tillgängliga för Diafer. Informationen är baserad på litteraturdata från olika parenterala järnpreparat.

Järnkomplex har rapporterats vara teratogent och embryocidal i icke-anemiska dräktiga djur vid höga engångsdoser över 125 mg järn/kg kroppsvikt. Den högsta rekommenderade dosen vid klinisk användning är 20 mg/kg kroppsvikt.

Det finns inga andra ytterligare prekliniska data som är relevanta för forskrivaren utöver de som redan finns inkluderade i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumkloridlösning
Natriumhydroxid (för pH-reglering)
Saltsyra (för pH-reglering)

6.2 Inkompatibiliteter

I avsaknad av blandbarhetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader

Hållbarhet efter att behållaren öppnats (utspädd):

Ur mikrobiologisk synvinkel, ska produkten användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning med steril 0,9 % natriumkloridlösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats för 48 timmar vid 30 °C i utspädningar med upp till 20 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning.

Ur mikrobiologisk synvinkel om inte metod för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och övriga förhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får inte frysas.

För förvaringsanvisningar efter att behållaren öppnats eller efter utspädningen av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Typ 1 glasampull.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inspektera ampullerna visuellt för sediment och skador före användning. Använd endast de ampuller som innehåller en sedimentfri, homogen lösning.

Diafer är endast för engångsbruk och oanvänd lösning eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.

Diafer får endast blandas med steril 0,9 % natriumkloridlösning. Inga andra intravenösa lösningar för utspädning ska användas. Inga andra läkemedel bör tillföras. För anvisningar om utspädning, se avsnitt 4.2.

Den utspädda injektionslösningen bör inspekteras visuellt före användning. Använd endast klara lösningar utan sediment.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31802

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-02-14

10. DATUM FÖR REVIDERING AV TEXTEN

07.11.2022