

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diafer 50 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En milliliter oppløsning inneholder 50 mg jern som jern(III)derisomaltose.

En ampulle på 2 ml inneholder 100 mg jern som jern(III)derisomaltose.

Én ml oppløsning inneholder opptil 4,6 mg (0,2 mmol) natrium, se punkt 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Mørk brun, ikke-transparent oppløsning med pH 5,0-7,0 og en omtrentlig osmolaritet på 400 mOsm/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diafer er indisert til voksne for behandling av jernmangel hos pasienter med kronisk nyresykdom som får dialyse når orale jernpreparater er ineffektive eller ikke kan brukes.

Diagnosen jernmangel bør baseres på egnede laboratorietester (f.eks. serumferritin, serumjern, transferrinmetning eller hypokrome røde celler).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Diafer kan administreres i en dose på opptil 200 mg med maks. ukentlig administrasjon på 1000 mg. Hvis det er behov for høyere doser enn 200 mg jern, bør andre jernlegemidler som er beregnet på intravenøs administrasjon brukes.

Jerndosen må individualiseres basert på den kliniske responsen på behandling, inkludert evaluering av hemoglobin-, ferritin- og transferrinmetning, samtidig behandling med et erytropoese-stimulerende middel (ESA) og dosen med ESA-behandling. Målene kan variere fra pasient til pasient og er avhengig av lokale retningslinjer.

Vedlikeholdsbehandling med intravenøs jern-behandling kan gis i små doser ved regelmessige intervaller. Dette for å holde jernstatustester stabile innenfor spesifikke grenser, med den hensikt å unngå utviklingen av jernmangel eller reduksjon i jerntestparametere til under spesifikke nivåer.

Pediatrisk populasjon:

Diafer anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom < 18 år på grunn av utilstrekkelige data om sikkerhet og effektivitet hos barn.

Administrasjonsmåte:

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner under og etter hver administrasjon av Diafer.

Diafer skal kun administreres når personell som er opplært i å evaluere og behandle anafylaktiske reaksjoner er i umiddelbar nærhet, i et miljø der det finnes komplett gjenopplivingsutstyr. Pasienten bør observeres for bivirkninger i minst 30 minutter etter hver injeksjon med Diafer (se punkt 4.4).

Voksne og eldre:

Diafer kan administreres enten som intravenøs bolusinjeksjon eller under en hemodialysebehandling direkte inn i veneslangen på dialysatoren. Det kan administreres ufortynnet eller fortynnet i opptil 20 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid.

Diafer bør ikke administreres samtidig med orale jernpreparater, da absorpsjonen av oralt jern kan reduseres (se punkt 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Anemi som ikke skyldes jernmangel (f.eks. hemolytisk anemi)
- Jernoverskudd eller forstyrrelser i anvendelsen av jern (f.eks. hemokromatose, hemosiderose)
- Overfølsomhet overfor virkestoffet for Diafer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent overfølsomhet for andre parenterale jernpreparater
- Dekompensert levercirrhose og hepatitt

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Parenteralt administrerte jernpreparater kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner inkludert alvorlige og potensielt fatale anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner. Overfølsomhetsreaksjoner er også rapportert etter tidligere doser uten hendelser med parenterale jernkomplekser. Det har blitt rapportert overfølsomhetsreaksjoner som har utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriespasme som kan resultere i hjerteinfarkt, se pkt. 4.8).

Risikoen forsterkes for pasienter med kjente allergier, inkludert legemiddelallergier, inkludert pasienter med tidligere alvorlig astma, eksem eller annen atopisk allergi.

Det foreligger også økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner på parenterale jernkomplekser hos pasienter med immun- eller inflammatoriske tilstander (f.eks. systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt).

Diafer skal kun administreres når personell som er opplært i å evaluere og behandle anafylaktiske reaksjoner er i umiddelbar nærhet, i et miljø der det finnes komplett gjenopplivingsutstyr. Hver pasient bør observeres for bivirkninger i minst 30 minutter etter hver injeksjon med Diafer. Dersom overfølsomhetsreaksjoner eller tegn på intoleranse forekommer under administrasjon, må behandlingen stoppes umiddelbart. Utstyr for hjerte-lungeredning og for behandling av akutte anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner bør være tilgjengelig, inkludert adrenalinsprøyte.

Parenteralt jern bør brukes med forsiktighet ved akutt eller kronisk infeksjon.

Diafer bør ikke brukes hos pasienter med pågående bakteriemi.

Hypotensive episoder kan forekomme hvis intravenøs injeksjon administreres for raskt.

Det skal utvises forsiktighet for å unngå paravenøs lekkasje ved administrering av Diafer. Paravenøs lekkasje av Diafer på injeksjonsstedet kan føre til hudirritasjon og potensielt langvarig brun misfarging på injeksjonsstedet. Ved paravenøs lekkasje må administreringen av Diafer avbrytes øyeblikkelig.

Én ml med ufortynnet Diafer inneholder opptil 4,6 mg (0,2 mmol) natrium. Dette må tas hensyn til hos pasienter på natriumkontrollert diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I likhet med alle parenterale jern-preparater reduseres absorpsjonen av oralt jern når det blir administrert samtidig. Oral jernbehandling bør ikke startes tidligere enn 5 dager etter siste injeksjon av Diafer.

Parenteralt jern kan resultere i falske forhøyede verdier av serumbilirubin og falske reduserte verdier av serumkalsium.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen tilstrekkelige og godt kontrollerte studier av Diafer hos gravide kvinner. En nøye evaluering av nytte og risiko kreves derfor før bruk under graviditet. Diafer bør ikke brukes under graviditet med mindre det helt klart er nødvendig (se punkt 4.4).

Jernmangelanemi som oppstår i første trimester av graviditeten kan i mange tilfeller behandles med oralt jern. Behandling med Diafer skal begrenses til andre og tredje trimester dersom fordelene anses for å veie opp for den potensielle risikoen både for moren og fosteret.

Føtal bradykardi kan oppstå etter administrasjon av parenterale jernpreparater. Det er vanligvis forbigående og en konsekvens av en overfølsomhetsreaksjon hos moren. Fosteret skal overvåkes nøye under intravenøs administrering av parenterale jernpreparater hos gravide kvinner.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om utskillelse av Diafer i morsmelk.

Fertilitet

Det foreligger ingen informasjon om mulige effekter av Diafer på mannlig og kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Diafer har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

På grunn av begrensede kliniske data om Diafer, er de nevnte bivirkningene primært basert på sikkerhetsdata for andre parenterale jernoppløsninger.

Mer enn 1 % av pasientene kan forventes å få bivirkninger.

Akutte, alvorlige allergiske reaksjoner kan oppstå med parenterale jernpreparater, selv om det er uvanlig. De oppstår vanligvis i løpet av de første minuttene av administrasjon og kjennetegnes

vanligvis med den brå begynnelsen av pusteproblemer og/eller kardiovaskulær kollaps; dødsfall har vært rapportert. Andre mindre alvorlige manifestasjoner av umiddelbar overfølsomhet er også uvanlige og inkluderer urtikaria, utslett, kløe, kvalme og skjelving. Administrasjon må opphøre umiddelbart hvis tegn til en allergisk reaksjon observeres.

Forsinkede reaksjoner kan også forekomme med parenterale jernpreparater og kan være alvorlige. De kjennetegnes av artralgi, myalgi og av og til feber. Innledningsfasen varierer fra flere timer opptil fire dager etter administrasjon. Symptomene varer vanligvis i to til fire dager og roer seg spontant eller etter bruk av enkle smertestillende midler. Forverring av ledd smerter ved revmatoid artritt kan også forekomme og lokale reaksjoner kan forårsake smerter og inflammasjon ved eller i nærheten av injeksjonsstedet og en lokal flebittisk reaksjon.

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Hjertesykdommer

Sjeldne: Arytmi, takykardi

Svært sjeldne: Fosterbradykardi, palpitasjon

Ikke kjent: Kounis syndrom

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne: Hemolyse

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige: Tåkesyn, nummenhet, dysfoni

Sjeldne: Tap av bevissthet, anfall, svimmelhet, rastløshet, tremor, fatigue, endret mental tilstand

Svært sjeldne: Hodepine, parestesi

Sykdommer i øre og labyrint

Svært sjeldne: Forbigående døvhet

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné

Sjeldne: Brystsmerter

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Kvalme, brekning, magesmerter, forstoppelse

Sjeldne: Diaré

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Rødming, kløe, utslett

Sjeldne: Angioødem, svetting

Sykdommer i muskler/bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Kramper

Sjeldne: Myalgier, artralgi

Karsykdommer

Sjeldne: Hypotensjon

Svært sjeldne: Hypertensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Anafylaktiske reaksjoner, hetebølge, feber, sårhet, inflammasjon nær injeksjonsstedet, lokal flebittisk reaksjon

Sjeldne: Fatigue

Svært sjeldne: Akutte, alvorlige allergiske reaksjoner

Ikke kjente: Influenسالignende sykdom der debuten kan variere fra et par timer til flere dager

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk. Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Jern(III)derisomaltose i Diafer har lav toksisitet. Preparatet tolereres godt og har minimal risiko for utilsiktet overdosering.

Store doser med parenteralt jern (500 mg eller mer) er rapportert å gi en brunfarge på serum fra en blodprøve som er tatt fire timer etter administrasjon.

Overdosering kan føre til akkumulering av jern i lagringssteder som etter hvert fører til hemosiderose. Overvåkning av jernparametere som serumferritin kan bidra til registrering av akkumulering av jern. Støttetiltak, så som chelateringsmidler, kan brukes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Jern, injeksjonspreparater, ATC-kode: B03AC

Diafer injeksjonsvæske, oppløsning er et kolloid med sterkt bundet jern i sfæroidale jernkarbohydrat-partikler. Karbohydratdelen av komplekset består av derisomaltose, som består av 3-5 glukose-enheter med gjennomsnittlig molekylær vekt på ca. 1000 kDa. Komplekset danner en stabil matriselignende struktur med ca. 10 jern(III)-atomer til ett molekyl av derisomaltosepentamere. Derisomaltose inneholder ingen reduserende sukkerrester, som kan involveres i komplekse redox-reaksjoner. INN navn: Jern(III)derisomaltose (også kjent som jern(III) isomaltosid 1000).

Jernet finnes i en ikke-ionisk vannløselig form i en vannholdig løsning med pH mellom 5,0 og 7,0.

Tegn til terapeutisk respons kan ses innen noen få dager etter administrasjon av Diafer som økning i antallet retikulosytter.

Serumferritin når en topp ca. 7 til 9 dager etter en intravenøs dose med Diafer og går langsomt tilbake til baseline etter ca. 3 uker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske studier er ikke tilgjengelige for Diafer. Informasjon er gitt basert på litteraturdata fra forskjellige parenterale jernpreparater.

Formuleringen i Diafer inneholder jern i et sterkt bundet kompleks som gir mulighet for en kontrollert og langsam frigivelse av biotilgjengelig jern til jernbindende proteiner med liten risiko for fritt jern.

Etter intravenøs administrasjon tas jern(III)derisomaltose raskt opp av cellene i det retikulo-endoteliale systemet (RES), spesielt i leveren og milten hvor jernet langsomt frigjøres. Plasmahalveringstiden er ca. 1 dag for totalt jern (bundet og sirkulerende).

Sirkulerende jern fjernes fra plasmaet av celler i det retikulo-endoteliale systemet, som splitter komplekset i sine enkelte komponenter av jern og derisomaltose. Jernet bindes umiddelbart til de tilgjengelige proteindelenene for å danne hemosiderin eller ferritin, de fysiologiske formene til jern, eller i mindre grad til transportmolekylet transferrin. Dette jernet, som styres fysiologisk, supplerer hemoglobin og uttømte jernlagre.

Jern skilles ikke enkelt ut fra kroppen og akkumulering kan være toksisk. På grunn av størrelsen av komplekset skilles ikke jern(III)derisomaltose ut via nyrene. Små mengder jern elimineres i urin og feces.

Derisomaltose blir enten metabolisert eller utskilt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakokinetiske studier er ikke tilgjengelige for Diafer. Informasjon er gitt basert på litteratordata fra forskjellige parenterale jernpreparater.

Jernkomplekser er rapportert å være teratogene og embryocidale i ikke-anemiske, drektige dyr ved høye enkeltdoser over 125 mg jern/kg kroppsvekt. Høyeste anbefalte dose i klinisk bruk er 20 mg jern/kg kroppsvekt.

Det finnes ingen andre prekliniske tilleggsdata som er relevante for den som forskriver legemidlet, enn de som allerede er inkludert i andre punkter av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker
Natriumklorid
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

I fravær av kompatibilitetsstudier må ikke dette legemidlet blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er nevnt i punkt 6.6

6.3 Holdbarhet

30 måneder

Holdbarhet etter at beholderen har vært åpnet (ufortynnet):

Fra et mikrobiologisk perspektiv bør produktet brukes umiddelbart.

Holdbarhetstid etter fortynning med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har vært demonstrert i 48 timer ved 30 °C i fortynninger med opptil 20 ml steril 0,9 % natriumklorid.

Produktet bør brukes umiddelbart, sett fra et mikrobiologisk ståsted, med mindre metoden for å åpne/rekonstituere/fortynne utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon. Hvis ikke det brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type 1-glassampulle.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Inspiser ampullene visuelt for sediment og skade før bruk. Bruk bare de som inneholder sedimentfri, homogen oppløsning.

Diafer er kun til engangsbruk og ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Diafer må bare blandes med steril 0,9 % natriumklorid. Ingen andre intravenøse fortynningsvæsker bør brukes. Ingen andre legemidler bør tilsettes. Se pkt. 4.2 for fortynningsinstruksjoner.

Den fortynnete injeksjonsvæsken bør inspiseres visuelt før bruk. Bruk bare klare oppløsninger uten sediment.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbæk
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9739

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.03.2014
Dato for siste fornyelse: 14.02.2018

10. OPPDATERINGSDATO

17.12.2021