

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.

Hjälpämnen med känd effekt

En ml lösning innehåller upp till 5,4 mg natrium, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 laboratorietester (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 (ESA) 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).

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 leversjukdom

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.

Hos patienter med leverdysfunktion ska parenteralt järn endast administreras efter noggrann nytta/riskbedömning. Administrering av parenteralt järn ska undvikas hos patienter med leverdysfunktion (alaninaminotransferas och/eller aspartataminotransferas >3 gånger högre än den övre gränsen för normalnivå) där järnöverskott är en förvärrande faktor, särskilt vid porfyria cutanea tarda (PCT). Noggrann övervakning av järnstatus rekommenderas för att undvika järnöverskott.

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.

Detta läkemedel innehåller upp till 5,4 mg natrium per ml, vilket motsvarar 0,27% av WHO:s rekommenderade maximala dagligt intag på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Som med alla parenterala järnpreparat reduceras absorptionen av peroralt järn vid samtidigt administration.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade data från användning av järn(III)derisomaltos hos gravida kvinnor tillgängliga från en studie med 100 exponerade gravida kvinnor. Därför krävs en noggrann risk/nytta-bedömning före användning under graviditet.

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

En klinisk studie med järn(III)derisomaltos administrerat till ammande kvinnor visade att överföringen av järn till bröstmjolk hade genomsnittliga järnkoncentrationer inom normalområdet vid alla provtagningstillfällen. Vid terapeutiska doser av järn(III)derisomaltos förväntas inga negativa effekter hos det ammade barnet.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av Diafer på human fertilitet. Fertiliteten påverkades inte av järn(III)derisomaltos-behandling i djurstudier (se avsnitt 5.3).

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.

4.8 Biverkningar

I tabellen redovisas de läkemedelsbiverkningar (ADRs) som rapporterats under behandling med Diafer i kliniska studier samt erfarenheter efter marknadsgodkännande.

Akuta, allvarliga anafylaktoida överkänslighetsreaktioner kan uppträda med parenterala järnpreparat. De uppträder oftast inom de första minuterna av administreringen och kännetecknas allmänhet av plötsliga andningssvårigheter och/eller kardiovaskulär kollaps, dödsfall har rapporterats. Andra mindre allvarliga manifestationer av omedelbar överkänslighet så som urtikaria, hudutslag, klåda och illamående kan förekomma.

Vid graviditet kan associerad fetal bradykardi uppträda med parenterala järnpreparat.

Fishbane-reaktion, som karakteriseras av blodvallningar i ansiktet, akut bröst- och/eller ryggsmärta samt trånghets känsla ibland tillsammans med dyspné, i samband med intravenös järnbehandling kan förekomma (mindre vanligt). Detta kan likna tidiga symtom på en anafylaktoid/anafylaktisk reaktion. Infusionen skall stoppas och patientens vitala symtom skall bedömas. Symtomen försvinner strax efter att järnadministreringen stoppats. De återkommer vanligtvis inte om administreringen startas igen med en lägre infusionshastighet.

Missfärgning av hud avlägsen från injektionsstället efter behandling med intravenöst järn har också rapporterats efter marknadsgodkännande.

Läkemedelsbiverkningar som observerats under kliniska studier och erfarenheter efter marknadsgodkännande:

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($\geq 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)>
Blod- och lymfsystemet				Hemolys	
Immunsystemet		Överkänslighet, inklusive allvarliga reaktioner		Anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner	
Centrala och perifera nervsystemet		Dimsyn, hypoestesi, dysfoni, dysgeusi	Medvetslöshet, kramper, yrsel, rastlöshet, darrningar, trötthet, förändrat mentalt tillstånd	Huvudvärk, parestesi	
Öron och balansorgan				Övergående dövhet	
Hjärtat			Arytmi, takykardi	Fetal bradykardi, hjärtklappning	Kounis syndrom
Blodkärl			Hypotension,	Hypertension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, bronkospasm	Bröstsmärta		
Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar, buksmärta,	Diarré		

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($\geq 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)>
		förstoppning, dyspepsi			
Hud och subkutan vävnad		Rodnad, klåda, utslag, urtikaria	Angioödem, svettning		Missfärgning av hud avlägsen från injektionsstället
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer, ryggsmärta	Myalgi, artralgi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället**	Värmekänsla, pyrexia, ömhet, inflammation nära injektionsstället ytliga flebiter	Sjukdomskänsla		Influensaliknande sjukdom*

* Influensaliknande sjukdom som kan uppstå inom några timmar upp till flera dagar efter injektion

** Inkluderar följande, t.ex. erytem, svullnad, brännande känsla, smärta, blåmärke, missfärgning, utgjutning, extravasering, irritation samt reaktion vid injektionsstället

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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.

Överdriven administrering av parenteralt järn kan leda till överdriven järnackumulering och eventuell iatrogen hemosideros eller hemokromatos.

Övervakning av järnparametrar såsom serumferritin kan bidra till upptäckt av järnackumulering. Stödande 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 avjärnkolhydrat.

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

Varje partikel består av ett matrix av järn(III)atomer och derisomaltos med en genomsnittlig molekylvikt av 1000 Da och liten molekylviktsfördelning som är nästan helt fri från mono- och disackarider. INN-namn: Järn(III)derisomaltos (även känd som järn(III)isomaltosid 1000). INN-namn: Järn(III)derisomaltos (även känd som järn(III)isomaltosid 1000).

Kelering av järn(III) med kolhydrat ger partiklarna en struktur som liknar ferritin vilken antas skydda mot toxiciteten hos obundet oorganiskt järn(III).

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 järn(III)derisomaltos, såsom en ökning av antalet retikulyter.

På grund av den långsamma frisättningen av biotillgängligt järn når serumferritin sin högsta nivå inom några dagar efter en intravenös dos järn(III)derisomaltos och återgår därefter långsamt till baseline efter några veckor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 toxicitet orsakat av fritt järn.

Efter administrering av järn(III)derisomaltos-doser på 100 till 1000 mg järn i farmakokinetiska studier, eliminerades det injicerade eller infunderade järnet från plasman med en halveringstid på 1 till 4 dagar. Den renala elimineringen av järn var försumbar.

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.

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

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.

I en fertilitetsstudie på råttor hittades ingen påverkan på kvinnlig fertilitet eller den manliga reproduktionen eller på spermatogena parametrar vid testade dosnivåer med järn(III)derisomaltos.

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 såvida inte öppningssättet utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering.

Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren användarens ansvar.

Hållbarhet efter spädning med steril 0,9 % natriumkloridlösning:

Ur mikrobiologisk synvinkel, bör produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får inte frysas.

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

6.5 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

47595

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-03-22

Datum för den senaste förnyelsen: 2018-02-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-14