

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diafer, 50 mg Fe³⁺/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu zawiera 50 mg żelaza w postaci derizomaltozy żelazowej.

Ampułka 2 ml zawiera 100 mg żelaza w postaci derizomaltozy żelazowej.

Jeden ml roztworu zawiera do 4,6 mg (0,2 mmol) sodu, patrz punkt 4.4.

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Ciemnobrazowy, nieprzejrzysty roztwór o pH 5,0–7,0 i osmolorności około 400 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Diafer jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia niedoboru żelaza u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych dializie, jeżeli doustne preparaty żelaza są nieskuteczne lub u których nie jest możliwe podanie takich produktów leczniczych.

Diagnozę niedoboru żelaza należy prowadzić na podstawie odpowiednich testów laboratoryjnych (np. ferrytyna w surowicy, żelazo w surowicy, wysycenie transferyny, niedobarwione czerwone krwinki).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Diafer można podawać w dawce do 200 mg, przy maksymalnej dawce tygodniowej wynoszącej 1000 mg. W razie zapotrzebowania na dawki wyższe niż 200 mg należy użyć innych produktów leczniczych żelaza do podawania dożylnego.

Dawka żelaza musi być ustalana indywidualnie na podstawie reakcji klinicznej na leczenie, w tym oceny saturacji hemoglobiny, ferrytyny i transferyny, leczenia czynnikiem stymulującym erytropoezę (ESA) i dawki leczenia ESA. Poziomy docelowe mogą się różnić w zależności od pacjenta i miejscowych wytycznych.

Terapia podtrzymująca za pomocą żelaza podawanego dożylnie może być stosowana w niewielkich dawkach podawanych w regularnych odstępach czasu w celu utrzymania stabilności wyników badań stężenia żelaza w określonych przedziałach celem zapobieżenia niedoborowi żelaza lub pogorszeniu parametrów żelaza w badaniach poniżej określonych wartości.

Dzieci i młodzież:

Diafer nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z powodu niedostatecznych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania:

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania produktu leczniczego Diafer oraz po jego podaniu.

Produkt leczniczy Diafer należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym podaniu produktu leczniczego Diafer (patrz punkt 4.4).

Dorośli i osoby w podeszłym wieku:

Produkt leczniczy Diafer może być podawany jako szybka dożylna iniekcja (bolus) lub jako bezpośrednia iniekcja do ramienia żylnego dializatora. Może być podawany w postaci nierozcieńczonej lub rozcieńczony przy użyciu do 20 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%.

Produkt leczniczy Diafer nie powinien być podawany równocześnie z doustnymi preparatami żelaza, ponieważ wchłanianie żelaza podawanego doustnie może ulec zmniejszeniu (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Niedokrwistość nie spowodowana niedoborem żelaza (np. niedokrwistość hemolityczna).
- Przeciężenie żelazem lub zaburzenia w wykorzystywaniu żelaza (np. hemochromatoza, hemosyderoza).
- Nadwrażliwość na substancję czynną, na produkt leczniczy Diafer, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoznana poważna nadwrażliwość na inne podawane pozajelitowo preparaty żelaza.
- Niewyrównana marskość wątroby oraz zapalenie wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparaty żelaza podawane pozajelitowo mogą wywoływać reakcję nadwrażliwości, w tym ciężkie i potencjalnie prowadzące do śmierci reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne. Reakcje nadwrażliwości były także zgłaszane po pozajelitowym podaniu kompleksów zawierających żelazo w dawkach, po których wcześniej nie występowały zdarzenia niepożądane. Zgłaszano także reakcje nadwrażliwości, w wyniku których rozwinął się zespół Kounisa (skurcz tętnicy wieńcowej w wyniku ostrej reakcji alergicznej, mogący prowadzić do zawału mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8).

Ryzyko to jest większe w przypadku pacjentów z rozpoznanymi alergiami, w tym alergiami na leki, włącznie z pacjentami z wywiadem wskazującym na występowanie ciężkiej astmy, wyprysku lub innej alergii atopowej.

Istnieje również podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na podawane pozajelitowo kompleksy zawierające żelazo w przypadku podawania ich pacjentom z chorobami immunologicznymi lub zapalnymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów).

Produkt leczniczy Diafer należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań

niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym wstrzyknięciu produktu leczniczego Diafer. W przypadku reakcji nadwrażliwości lub objawów nietolerancji w trakcie podawania leku leczenie należy natychmiast przerwać. Dostępne musi być wyposażenie do resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz sprzęt do leczenia ostrych reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych, w tym roztwór adrenaliny do wstrzykiwań o stężeniu 1:1000. W razie potrzeby należy zastosować również dodatkowe leczenie środkami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami.

Pozajelitowe podawanie żelaza należy stosować ostrożnie w przypadku ostrych lub przewlekłych zakażeń.

Lek Diafer nie powinien być stosowany u pacjentów z trwającą bakteremią.

W przypadku zbyt szybkiej iniekcji dożylnych mogą wystąpić epizody obniżenia ciśnienia.

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wypływu okołozylnego podczas podawania produktu leczniczego Diafer. Wypływ okołozylny produktu Diafer w miejscu wstrzyknięcia może prowadzić do podrażnienia skóry oraz potencjalnie długotrwałego brązowego zabarwienia w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku wypływu okołozylnego należy natychmiast przerwać podawanie produktu Diafer.

Jeden ml nierozcieńczonego leku Diafer zawiera do 4,6 mg (0,2 mmol) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jak w przypadku wszystkich preparatów żelaza podawanych pozajelitowo, wchłanianie żelaza podawanego równocześnie doustnie jest zmniejszone. Doustne leczenie żelazem należy rozpoczynać nie wcześniej niż po 5 dniach od ostatniej iniekcji produktu Diafer.

Żelazo podawane pozajelitowo może być przyczyną fałszywie podwyższonej wartości bilirubiny i fałszywie obniżonej wartości stężenia wapnia w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Diafer u kobiet w okresie ciąży. Przed zastosowaniem leku w okresie ciąży konieczne jest wnikliwe rozważenie bilansu korzyści i zagrożeń. Nie należy stosować produktu Diafer w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość z niedoboru żelaza występującą w pierwszym trymestrze ciąży można leczyć podawanymi doustnie preparatami żelaza. Leczenie za pomocą produktu leczniczego Diafer należy ograniczyć do drugiego lub trzeciego trymestru, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Po zastosowaniu pozajelitowych produktów żelaza może wystąpić bradykardia płodu. Jest ona zwykle przemijająca i wynika z reakcji nadwrażliwości u matki. Podczas dożylnego podawania pozajelitowych produktów żelaza kobietom w ciąży należy uważnie obserwować nienarodzone dziecko.

Karmienie piersią

Nie ma dostępnych informacji na temat przenikania produktu Diafer do mleka kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak danych na temat ewentualnego wpływu leku Diafer na płodność u mężczyzn i u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Diafer nie ma wpływu lub ma znikomy wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Z powodu ograniczonych danych klinicznych odnośnie produktu Diafer wymieniono działania niepożądane głównie w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa innych pozajelitowych preparatów żelaza.

Oczekuje się, że reakcje niepożądane mogą wystąpić u więcej niż 1% pacjentów.

Przy pozajelitowym podawaniu preparatów żelaza mogą wystąpić, chociaż niezbyt często, ostre ciężkie reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcje takie pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku minut po podaniu leku i na ogół charakteryzują się nagłym napadem trudności w oddychaniu i (lub) wystąpieniem zapaści sercowo-naczyniowej; odnotowano zgony. Inne, nie tak ciężkie objawy natychmiastowej nadwrażliwości również nie występują często i należą do nich: pokrzywka, wysypka, swędzenie, nudności, oraz dreszcze. W razie pojawienia się oznak reakcji rzekomoanafilaktycznej należy natychmiast zaprzestać podawania leku.

Przy pozajelitowych preparatach żelaza mogą również wystąpić reakcje opóźnione, które mogą być ciężkie. Charakteryzują się one takimi objawami jak: bóle stawowe, bóle mięśniowe i niekiedy gorączka. Objawy mogą pojawić się w czasie od kilku godzin do czterech dni od momentu podania produktu. Objawy trwają zazwyczaj od dwóch do czterech dni i ustępują samoistnie lub znikają po podaniu prostych środków przeciwbólowych. Ponadto może wystąpić zaostrzenie bólów stawowych przy reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz reakcje miejscowe, które powodują ból i zapalenie w miejscu iniekcji lub w jego pobliżu, a także mogą wywołać miejscowe zapalenie żyły.

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$)

Nieznane (nie mogą być ustalone na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia serca

Rzadko: arytmia, tachykardia

Bardzo rzadko: bradykardia u płodu, palpacje

Częstość nieznana: zespół Kounisa

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: hemoliza

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, zdrętwienie, dysfonia

Rzadko: utrata przytomności, napad padaczkowy, zawroty głowy, niepokój ruchowy, drżenie, zmęczenie, zmiana stanu psychicznego

Bardzo rzadko: ból głowy, parestezja

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: przemijająca głuchota

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Rzadko: ból w klatce piersiowej

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcie

Rzadko: biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: zaczerwienienie, świąd, wysypka

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: skurcze

Rzadko: bóle mięśni, ból stawów

Zaburzenia układu naczyniowego

Rzadko: niskie ciśnienie krwi

Bardzo rzadko: nadciśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: reakcje rzekomoanafilaktyczne, uczucie gorąca, gorączka, ból, stan zapalny w obrębie miejsca podania, lokalne zapalenie żyły

Rzadko: zmęczenie

Bardzo rzadko: ostre i poważne reakcje anafilaktyczne

Częstość nieznana: objawy grypopodobne, które mogą wystąpić w ciągu kilku godzin do kilku dni

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Derizomaltoza żelazowa w leku Diafer ma małą toksyczność. Preparat jest dobrze tolerowany i ryzyko przypadkowego przedawkowania jest minimalne.

Duże dawki żelaza podawanego pozajelitowo (500 mg lub większe) wywoływały brązowe zabarwienie surowicy w próbce krwi pobranej po czterech godzinach od podania.

Przedawkowanie może prowadzić do akumulacji żelaza w miejscach gromadzenia, co może prowadzić do hemosyderozy. W rozpoznaniu akumulacji żelaza może być pomocne monitorowanie parametrów żelaza, takich jak ferrytyna w surowicy. Można stosować środki pomocnicze, np. środki chelatujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozajelitowy preparat żelaza, kod ATC: B03AC

Roztwór do wstrzykiwań Diafer jest koloidem zawierającym żelazo silnie związane w sferoidalnych cząstkach żelazo-węglowodanowych. Węglowodanową część kompleksu stanowi derizomaltoza, która składa się z 3–5 jednostek glukozy o średniej masie cząsteczkowej około 1000 kDa. Związek tworzy stabilną strukturę o charakterze matrycy, w której około 10 atomów żelaza (III) przypada na jedną cząsteczkę pentamerów derizomaltozy. Derizomaltoza nie zawiera jakichkolwiek pozostałości cukrów redukujących, które mogą brać udział w złożonych reakcjach oksydacyjno-redukcyjnych.

Międzynarodowa nazwa niezastrzeżona (*ang. International Nonproprietary Name, INN*):

Derizomaltoza żelazowa (znana również jako izomaltozyd 1000 żelaza (III)).

Żelazo jest dostępne w postaci niejonowej, rozpuszczalnej w wodzie, w roztworze wodnym o pH pomiędzy 5,0 a 7,0.

Oznaki działania terapeutycznego są widoczne po kilku dniach podawania produktu Diafer, jako wzrost ilości retikulocytów.

Stężenie ferrytyny w surowicy osiąga maksimum w ciągu 7 do 9 dni po podaniu dawki dożylniej produktu Diafer i powoli wraca do poziomu wyjściowego po okresie około 3 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brak jest dostępnych badań farmakokinetycznych dotyczących produktu leczniczego Diafer. Podane informacje zestawiono na podstawie danych z literatury opisujących różne pozajelitowe preparaty żelaza.

Preparat Diafer zawiera żelazo w silnie związanym kompleksie, który umożliwia kontrolowane, powolne uwalnianie biodostępnego żelaza do białek wiążących żelazo, z małym ryzykiem powstania wolnego żelaza.

Po podaniu dożylnym derizomaltoza żelazowa jest bardzo szybko wychwytywana przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego (RES), zwłaszcza w wątrobie i śledzionie, skąd żelazo jest powoli uwalniane. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 dnia dla żelaza całkowitego (związanego i krążącego).

Krążące żelazo jest usuwane z osocza przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, które rozkładają kompleks na składniki – żelazo i derizomaltozę. Żelazo jest natychmiast wiązane z dostępnymi podjednostkami białek, tworząc hemosyderynę lub ferrytynę, fizjologiczne formy zapasów żelaza, lub w mniejszym stopniu z cząsteczką transportową – transferyną. W tej postaci żelazo podlega kontroli fizjologicznej i uzupełnia hemoglobinę oraz zubożone zapasy żelaza.

Żelazo nie jest łatwo usuwane z organizmu, a jego akumulacja może być toksyczna. Z powodu dużych rozmiarów cząstek związku, derizomaltoza żelazowa nie jest wydalana przez nerki. Niewielkie ilości żelaza usuwane są z moczem i kałem.

Derizomaltoza jest metabolizowana lub wydalana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest dostępnych badań farmakokinetycznych dotyczących produktu leczniczego Diafer. Podane informacje zestawiono na podstawie danych z literatury opisujących różne pozajelitowe preparaty żelaza.

Donoszono, że kompleksy żelaza były teratogenne i embriocydalne u ciężarnych zwierząt bez niedokrwistości, przy zastosowaniu jednej dużej dawki powyżej 125 mg żelaza/kg masy ciała. Najwyższa zalecana dawka w praktyce klinicznej wynosi 20 mg żelaza/kg masy ciała.

Brak innych przedklinicznych danych istotnych dla lekarza przepisującego lek, które nie byłyby wymienione w innych punktach Charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika (bez rozcieńczenia):

Ze względów mikrobiologicznych, produkt powinien zostać użyty natychmiast.

Okres ważności po rozcieńczeniu jałowym roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9%:

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość użytkową wynoszącą 48 godzin w 30°C przy rozcieńczeniach w ilości do 20 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%.

Ze względów mikrobiologicznych produkt powinien zostać użyty natychmiast, chyba że sposób otwierania, rekonstytucji i rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialny jest użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka szklana (typ 1).
Wielkości opakowań: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 25 x 2 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem należy sprawdzić, czy ampułka nie jest uszkodzona lub czy nie znajduje się w niej osad. Można używać tylko roztworów jednorodnych, wolnych od osadu.

Diafer jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Diafer można mieszać tylko z jałowym roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9%. Nie używać innych dożylnych roztworów rozcieńczających. Nie dodawać innych środków leczniczych. Instrukcja rozcieńczania – patrz punkt 4.2.

Rozcieńczony roztwór do iniekcji powinien być poddany oględzinom przed użyciem. Używać tylko przezroczystych roztworów nie zawierających osadu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21244

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 czerwca 2013 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2019 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.12.2021