 25. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Diafer, injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28966

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Diafer

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Én milliliter af opløsningen indeholder 50 mg jern som ferriderisomaltose.

En 2 ml ampul indeholder 100 mg jern som ferriderisomaltose.

Én milliliter af opløsningen indeholder op til 4,6 mg (0,2 mmol) natrium, se pkt. 4.4.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektionsvæske, opløsning.

Mørkebrun, ikke-transparent opløsning med en pH-værdi på 5,0-7,0 og en osmolaritet på ca. 400 mosmol/l.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Diafer er indiceret til behandling af jernmangel hos voksne patienter med kronisk nyresygdom i dialysebehandling, når orale jernpræparater er ineffektive eller ikke kan anvendes.

Diagnosticering af jernmangel skal være baseret på passende laboratorieprøver (f.eks. serumferritin, serumjern, transferrinmætning eller hypokrome blodlegemer).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Dosering

 Diafer må indgives som en dosis på op til 200 mg med en maksimal ugentlig indgivelse på 1000 mg. Hvis der er behov for en højere dosis jern end 200 mg, skal der anvendes andre lægemidler indeholdende jern, som er beregnet til intravenøs brug.

 Dosen af jern skal tilpasses hver enkelt patient ud fra den kliniske reaktion på behandlingen, herunder vurdering af mætningen af hæmoglobin, ferritin og transferrin, samtidig behandling med et erytropoesestimulerende middel (ESA – erythropoiesis stimulating agent) og dosen af ESA-behandling. Mål kan variere fra patient til patient og i forhold til lokale retningslinjer.

 Vedligeholdelsesbehandling med intravenøst jern kan indgives som små doser, der administreres med regelmæssige intervaller for at holde jernstatusprøver på et stabilt niveau inden for specifikke grænser. Dette har til formål at forhindre udvikling af jernmangel, eller at jernprøveparametre falder til under et specifikt niveau.

 *Pædiatrisk population*

 Diafer bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, idet der ikke foreligger tilstrækkelig data vedrørende sikkerhed og virkning hos børn.

Administration

Foretag omhyggelig overvågning af patienter i forhold til tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner under og efter hver enkelt administration af Diafer.
Diafer må kun administreres, når der er umiddelbar adgang til personale, som er uddannet i at vurdere og håndtere anafylaktiske reaktioner, og administrationen skal foregå i omgivelser, hvor alle faciliteter til genoplivning er tilgængelige. Patienten skal holdes under observation for bivirkninger i mindst 30 minutter efter hver enkelt injektion af Diafer (se pkt. 4.4).

*Voksne og ældre*

Diafer kan administreres som enten en intravenøs bolusinjektion eller direkte ind i dialyseapparatets venedel under en hæmodialysesession. Det kan administreres ufortyndet eller fortyndet i op til 20 ml sterilt 0,9% natriumchlorid.

Diafer bør ikke administreres samtidigt med orale jernpræparater, idet optagelsen af oralt jern derved kan reduceres (se pkt. 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

* Anæmi, der ikke skyldes jernmangel (f.eks. hæmolytisk anæmi)
* Jernoverskud eller forstyrrelser i kroppens brug af jern (f.eks. hæmokromatose, hæmosiderose)
* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for Diafer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Kendt, alvorlig overfølsomhed over for andre parenterale jernprodukter
* Dekompenseret levercirrose og hepatitis

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Jernpræparater, der administreres parenteralt, kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlige og potentielt dødelige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner. Der er desuden rapporteret om overfølsomhedsreaktioner efter forudgående uproblematisk administration af doser af parenterale jernkomplekser. Der har været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, som progredierede til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriespasme, der kan resultere i myokardieinfarkt; se pkt. 4.8).

Risikoen er øget hos patienter med kendte allergier, heriblandt allergier over for lægemidler, samt hos patienter, der tidligere har lidt af svær astma, eksem eller anden form for atopisk allergi.
Herudover er der en øget risiko for overfølsomhedsreaktioner på parenterale jernkomplekser hos patienter med immun- eller inflammatoriske sygdomme (f.eks. systemisk lupus erytematosus, reumatoid artritis).

Diafer må kun administreres, når der er umiddelbar adgang til personale, som er uddannet i at vurdere og håndtere anafylaktiske reaktioner, og administrationen skal foregå i omgivelser, hvor alle faciliteter til genoplivning er tilgængelige. Alle patienter skal holdes under observation for bivirkninger i mindst 30 minutter efter hver enkelt injektion af Diafer. Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner eller tegn på intolerance under administrationen, skal behandlingen stoppes øjeblikkeligt. Der skal være adgang til faciliteter til hjertelungeredning og udstyr til håndtering af akutte anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder en injicerbar 1:1000 adrenalinopløsning. Yderligere behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider gives efter behov.

 Parenteralt jern skal anvendes med forsigtighed i tilfælde af akut eller kronisk infektion.

 Diafer må ikke anvendes til patienter med vedvarende bakteriæmi.

 Der kan opstå episoder med lavt blodtryk, hvis den intravenøse injektion administreres for hurtigt.

Der skal udvises forsigtighed for at undgå paravenøs lækage ved indgivelse af Diafer. Paravenøs lækage af Diafer på injektionsstedet kan medføre irritation af huden og potentielt langvarig brun misfarvning på injektionsstedet. I tilfælde af paravenøs lækage skal indgivelsen af Diafer straks stoppes.

Én milliliter ufortyndet Diafer indeholder op til 4,6 mg (0,2 mmol) natrium. Dette skal tages i betragtning i forhold til patienter, der er på en natriumfattig diæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Optagelsen af oralt jern reduceres generelt, hvis dette administreres samtidigt med en hvilken som helst type parenteralt jernpræparat. Oral jernbehandling bør ikke påbegyndes tidligere end 5 dage efter den sidste injektion af Diafer.

 Parenteralt jern kan forårsage fejlagtigt forhøjede værdier af serumbilirubin og fejlagtigt nedsatte værdier af serumcalcium.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen information om Diafers potentielle virkning på den mandlige og kvindelige fertilitet.

Graviditet

Der er ikke udført nogen fyldestgørende eller velkontrollerede studier af gravides brug af Diafer. Det er derfor påkrævet at udføre en grundig vurdering af benefit/risk-forholdet forud for brug under graviditet, og Diafer bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. (Se pkt. 4.4)

Jernmangelanæmi, der opstår i det første trimester af en graviditet, kan i mange tilfælde behandles med oralt jern.

Behandling med Diafer skal begrænses til andet og tredje trimester, hvis det vurderes, at der er flere fordele herved end potentielle risici for både mor og foster.

Føtal bradykardi kan forekomme efter administration af parenterale jernpræparater. Tilstanden er som regel forbigående og en følge af en overfølsomhedsreaktion hos moderen. Det ufødte barn skal overvåges nøje under intravenøs administration af parenterale jernpræparater til gravide kvinder.

Amning

Der foreligger ingen information om udskillelse af Diafer i kvinders modermælk.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Diafer påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 På grund af begrænsede kliniske data vedrørende Diafer er de nævnte bivirkninger primært baseret på sikkerhedsdata, der gælder for andre parenterale jernopløsninger.

 Mere end 1% af patienterne kan forventes at opleve bivirkninger.

 Akutte og alvorlige anafylaktoide reaktioner kan forekomme ved brug af parenterale jernpræparater, men de er usædvanlige. De forekommer sædvanligvis inden for de første par minutter af administrationen og er generelt set kendetegnet ved pludselige udbrud af vejrtrækningsbesvær og/eller kardiovaskulært kollaps – der er rapporteret om dødsfald. Andre mindre alvorlige forekomster af øjeblikkelig overfølsomhed er også usædvanlige og omfatter urticaria, udslæt, kløe, kvalme og kulderystelser. Administration skal standses øjeblikkeligt, hvis der observeres tegn på en anafylaktoid reaktion.

 Forsinkede reaktioner kan også forekomme ved brug af parenterale jernpræparater og kan være alvorlige. De er kendetegnet ved artralgi, myalgi og til tider feber. Tidspunktet for udbrud af bivirkninger kan variere fra adskillige timer til op til fire dage efter administration. Symptomer er normalt til stede i to til fire dage og nedbringes spontant eller efter brug af simple analgetika. Herudover kan der forekomme eksacerbation af ledsmerter i forbindelse med reumatoid artritis, og lokale reaktioner kan forårsage smerter og inflammation på eller i nærheden af injektionsstedet samt en lokal flebitisreaktion.

Meget almindelige (≥1/10)

Almindelige (≥1/100 til <1/10)

Usædvanlige (≥1/1.000 til <1/100)

Sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjældne (≥1/10.000)

Ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

*Hjerte*

Sjældne: Arytmi, takykardi

Meget sjældne: Føtal bradykardi, palpitationer

Ikke kendt: Kounis syndrom

*Blod og lymfesystem*

Meget sjældne: Hæmolyse

*Nervesystemet*

Usædvanlige: Sløret syn, følelsesløshed, dysfoni

Sjældne: Bevidsthedstab, slagtilfælde, svimmelhed, rastløshed, skælven, udmattelse, ændret mental tilstand

Meget sjældne: Hovedpine, paræstesi

*Øre og labyrint*

Meget sjældne: Kortvarigt høretab

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Usædvanlige: Dyspnø

Sjældne: Brystsmerter

*Mave-tarmkanalen*

Usædvanlige: Kvalme, opkastning, mavesmerter, forstoppelse

Sjældne: Diarré

*Hud og subkutane væv*

Usædvanlige: Rødme, hudkløe, udslæt

Sjældne: Angioødem, øget svedproduktion

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Usædvanlige: Kramper

Sjældne: Myalgi, artralgi

*Vaskulære sygdomme*

Sjældne: Lavt blodtryk

Meget sjældne: Forhøjet blodtryk

*Almene symptomer og reaktioner på adminitrationsstedet*

Usædvanlige: Anafylaktoide reaktioner, følelse af at have det varmt, feber, ømhed, inflammation i nærheden af injektionsstedet, lokal flebitisreaktion

Sjældne: Udmattelse

Meget sjældne: Akutte og alvorlige anafylaktoide reaktioner

Ikke kendt: Influenzalignende sygdom, som kan opstå i løbet af få timer eller efter flere dage

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Indholdet af ferriderisomaltose i Diafer har en lav toksicitet. Præparatet er veltolereret og indebærer minimal risiko for uforsætlig overdosering.

 Større doser af parenteralt jern (500 mg eller mere) har vist sig at farve serum fra en blodprøve, der er taget fire timer efter administration, brunt.

 En overdosis kan føre til akkumulation af jern på lagringspunkter, hvilket i sidste ende kan medføre hæmosiderose. Overvågning af jernparametre, såsom serumferritin, kan bidrage til opdagelsen af jernakkumulation. Der kan anvendes understøttende midler som f.eks. kelatbindende stoffer.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: B03AC. Jern, parenterale midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Diafer-opløsning til injektion er et kolloid med stærkt bundet jern i sfæriske jern-kulhydratpartikler. Kulhydratdelen af komplekset udgør derisomaltose, der består af 3-5 glukoseenheder med en gennemsnitlig molekylmasse på ca. 1000 kDa. Komplekset danner en stabil matrixstruktur, hvor der går ca. 10 jern(III)-atomer til ét molekyle af derisomaltosepentamere. Derisomaltose indeholder ikke nogen rester af reducerende sukker, hvilket kan forekomme i komplekse redoxreaktioner.

INN navn: Ferriderisomaltose (også kendt som jern(III)-isomaltosid 1000).

 Jernet fås i ikke-ionisk, vandopløselig form i en vandholdig opløsning med en pH-værdi på mellem 5,0 og 7,0.

 Tegn på behandlingens virkning kan ses inden for et par dage fra administration af Diafer i form af et øget antal reticulocytter.

 Serumferritin topper ca. 7 til 9 dage efter en intravenøs dosis Diafer og vender langsomt tilbage til basalniveauet efter ca. 3 uger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der foreligger ingen farmakokinetiske studier vedrørende Diafer. Den anførte information er baseret på litteraturdata fra forskellige parenterale jernpræparater.

Diafer-formuleringen indeholder jern i et stærkt bundet kompleks, hvilket muliggør en kontrolleret og langsom afgivelse af biotilgængeligt jern til jernbindende proteiner med begrænset risiko for frit jern.

Efter intravenøs administration optages ferriderisomaltose hurtigt af cellerne i det reticuloendoteliale system (RES), specielt i leveren og milten, hvorfra jernet langsomt afgives. Plasmahalveringstiden er ca. 1 dag for total jern (bundet og cirkulerende).

 Cirkulerende jern fjernes fra plasmaet af celler fra det reticuloendoteliale system, der nedbryder komplekset i dets komponenter bestående af jern og derisomaltose. Jernet bindes øjeblikket til de tilgængelige proteindele, hvorved der dannes hæmosiderin eller ferritin, jernets fysiologiske lagringsformer, eller i mindre grad, til transferrin i transportmolekyler. Dette jern, der er underlagt fysiologisk kontrol, genopfylder hæmoglobin og udtømte jerndepoter.

 Jern udskilles ikke let fra kroppen, og akkumulation kan være giftigt. På grund af kompleksets størrelse udskilles ferriderisomaltose ikke via nyrerne. Små mængder jern udskilles i urin og fæces.

 Derisomaltose metaboliseres eller udskilles.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen farmakokinetiske studier vedrørende Diafer. Den anførte information er baseret på litteraturdata fra forskellige parenterale jernpræparater.

Jernkomplekser har vist sig at være teratogene og embryocidale hos ikke-anæmiske drægtige dyr ved høje enkeltdoser på mere end 125 mg jern/kg legemsvægt. Den højest anbefalede dosis til klinisk brug er 20 mg jern/kg legemsvægt.

 Der foreligger ikke øvrige prækliniske data med relevans for receptudsteder end dem, der allerede er beskrevet i andre afsnit af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Vand til injektionsvæsker

 Natriumchlorid

 Natriumhydroxid (til justering af pH)

 Saltsyre (til justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

 Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

*Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet (ufortyndet):*

Af mikrobiologiske årsager skal produktet anvendes med det samme,

*Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet med sterilt 0,9% natriumchlorid:*

Kemisk og fysisk stabilitet ved opbevaring er påvist i 48 timer ved 30 °C i opløsninger med op til 20 ml sterilt 0,9% natriumchlorid.

Af mikrobiologiske årsager skal produktet anvendes med det samme, medmindre åbnings-/genfortyndings-/fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering.
Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at fastlægge opbevaringstid og -forhold.

Af mikrobiologiske årsager skal produktet anvendes med det samme, medmindre åbnings-/genfortyndings-/fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering.
Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at fastlægge opbevaringstid og -forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke nedfryses.

 Opbevaringsforhold efter anbrud eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Glasampul (Type 1).

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

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Foretag visuel inspektion af ampuller for bundfald og beskadigelse inden brug. Anvend kun de ampuller, der indeholder en homogen opløsning uden bundfald.

 Diafer er udelukkende til engangsbrug, og ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

 Diafer må kun blandes med sterilt 0,9% natriumchlorid. Der må ikke anvendes andre intravenøse fortyndingsopløsninger. Der må ikke tilsættes andre behandlingsmidler. For instruktioner om fortynding, se pkt. 4.2.

 Der skal foretages visuel inspektion af den fortyndede opløsning til injektion inden brug. Anvend kun klare opløsninger uden bundfald.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Pharmacosmos A/S

 Rørvangsvej 30

 4300 Holbæk

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 53087

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Dato for første markedsføringstilladelse: *14. februar 2013*

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 25. november 2022