

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diafer 50 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru de soluție conține fer 50 mg, sub formă de complex dederisomaltoză ferică..

Fiola de 2 ml conține fer 100 mg, sub formă complex de derisomaltoză ferică.)

Un mililitru de soluție conține până la 4,6 mg sodiu (0,2 mmol), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție opacă, de culoare brun închis, cu pH-ul cuprins în intervalul 5,0-7,0 și osmolaritate de 400 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diafer este indicat în tratarea deficitului de fer la pacienții adulți cu insuficiență renală cronică care efectuează ședințe de dializă atunci când preparatele cu administrare orală care conțin fier sunt ineficace sau nu pot fi utilizate.

Diagnosticul deficitului de fier trebuie să se bazeze pe teste de laborator adecvate (de exemplu feritină serică, fier seric, saturația transferinei sau celule roșii hipocrome).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Diafer poate fi administrat în doze zilnice de până la 200 mg și în doză săptămânală maximă de 1000 mg. Dacă sunt necesare doze mai mari de 200 mg de fer, se recomandă administrarea altor medicamente cu administrare intravenoasă care conțin fier.

Doza de fier trebuie stabilită individual, pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul clinic la tratament, inclusiv prin evaluarea valorilor hemoglobinei, feritinei, nivelului de saturație al transferinei, de tratamentul concomitent cu un agent de stimulare a eritropoezei (ESA) și de dozele în care este administrat acesta. Valoarea țintă optimă poate varia între pacienți și depinde de ghidurile de tratament oficiale.

Pentru a menține valorile testelor de laborator în limitele specifice, în faza de întreținere a tratamentului se administrează intravenos doze mici de fier, la intervale regulate, cu scopul de a evita apariția deficitului de fier sau scăderea valorilor parametrilor testelor de laborator specifice fierului sub limitele normale.

Copii și adolescenți:

Diafer nu este recomandat pentru copii și adolescenți < 18 ani, din cauza datelor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate.

Mod de administrare:

Monitorizați cu atenție pacienții pentru semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate în timpul și după fiecare administrare de Diafer.

Diafer trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate facilități complete de resuscitare. Pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare injecție cu Diafer (vezi pct. 4.4).

Adulți și vârstnici:

Diafer poate fi administrat sub formă de injecție intravenoasă în bolus sau injectare directă în linia venoasă a dializorului. Poate fi administrat nediluat sau diluat în maxim 20 ml soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9%.

Diafer nu trebuie administrat concomitent cu preparatele cu administrare orală care conțin fier, pentru că absorbția de fier din formele farmaceutice cu administrare orală poate fi scăzută (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Anemie care nu este determinată de carența de fier (de exemplu anemia hemolitică)
- Supraîncărcare cu fier sau tulburări în utilizarea fierului (de exemplu hemocromatoză, hemosideroză)
- Hipersensibilitate la substanța activă, la Diafer sau la oricare dintre excipienții săi enumerați la pct. 6.1
- Hipersensibilitate gravă cunoscută la alte medicamente cu fier administrate parenteral
- Ciroză hepatică decompensată și hepatită

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicamentele cu fier administrate parenteral pot determina reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoide potențial letale. Reacții de hipersensibilitate au fost raportate, de asemenea după doze de complecși parenterali cu fier administrate anterior fără evenimente. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au progresat la sindromul Kounis (arteriospasm coronarian acut alergic care poate avea ca rezultat un infarct miocardic, a se vedea cap. 4.8).

Riscul este crescut în cazul pacienților cu alergii diagnosticate, inclusiv alergii medicamentoase, inclusiv pacienți cu antecedente de astm sever, eczeme sau alte alergii atopice. Există, de asemenea, un risc crescut de reacții de hipersensibilitate la complecși de fier cu administrare parenterală la pacienții cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă).

Diafer trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate facilități complete de resuscitare. Fiecare pacient trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare injecție cu Diafer. Dacă în timpul administrării apar reacții de hipersensibilitate sau semne de intoleranță, tratamentul trebuie oprit imediat. Trebuie să fie disponibile facilități pentru resuscitare cardiorespiratorie și echipament pentru tratarea reacțiilor anafilactice/anafilactice acute, inclusiv soluție de adrenalină 1:1000 injectabilă. Dacă este cazul, trebuie administrat un tratament suplimentar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi.

Fierul cu administrare parenterală trebuie utilizat cu precauție în cazul infecțiilor acute sau cronice.

Diafer nu trebuie utilizat la pacienții cu bacteriemie prezentă.

Pot apărea episoade de hipotensiune arterială, dacă injecția intravenoasă este administrată prea repede.

În momentul administrării Diafer, se recomandă atenție pentru a se evita scurgerea paravenoasă. Scurgerea paravenoasă de Diafer la locul injectării poate duce la iritații ale pielii și la potențial de colorare a pielii, până la maro, la locul injectării, pe termen lung. În caz de scurgeri paravenoase, administrarea Diafer trebuie oprită imediat.

Un mililitru de soluție Diafer nediluată conține până la 4,6 mg sodiu (0,2 mmol). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Similar tuturor medicamentelor cu administrare parenterală care conțin fier, absorbția de fier din formele farmaceutice cu administrare orală utilizate concomitent este scăzută. Terapia orală cu fier nu trebuie începută mai devreme de 5 zile după ultima injecție de Diafer.

Administrarea parenterală de fier poate determina valori fals crescute ale bilirubinei serice și valori fals scăzute ale calciului seric.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate, controlate cu Diafer la gravide. Ca urmare, este necesară o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu înainte de utilizarea în timpul sarcinii, iar Diafer nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar (vezi pct. 4.4).

Anemia determinată de deficitul de fier apărută în primul trimestru de sarcină poate fi tratată în multe cazuri prin administrarea orală de fier. Tratamentul cu Diafer trebuie să se limiteze la trimestrele al doilea și al treilea dacă se consideră că beneficiul depășește riscul potențial, atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Bradycardia fetală poate apare după administrarea de preparate injectabile cu fier. De obicei este tranzitorie și o consecință a reacției de hipersensibilitate la mamă. Fătul nenascut trebuie să fie monitorizat cu atenție în timpul administrării intravenoase de preparate parenterale cu fier la femeile gravide.

Alăptarea

Nu există informații cu privire la excreția de Diafer în laptele uman.

Fertilitatea

Nu există informații cu privire la efectele Diafer asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Diafer nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Din cauza datelor clinice limitate cu privire la Diafer, reacțiile adverse se bazează în principal pe datele privind siguranța provenite de la alte soluții cu administrare parenterală care conțin fier.

Este posibil ca mai mult de 1% din pacienți să prezinte reacții adverse.

Reacții anafilactoide acute, severe pot apărea la medicamentele cu administrare parenterală care conțin fier, cu toate că sunt mai puțin frecvente. Acestea apar, de obicei, în primele minute de la administrare și sunt caracterizate, în general, de apariția bruscă a dificultății respiratorii și/sau colaps cardiovascular; au fost raportate decese. De asemenea, alte manifestări mai puțin severe de hipersensibilitate imediată sunt mai puțin frecvente și includ urticarie, erupții cutanate tranzitorii, prurit, greață și frisoane. Administrarea trebuie oprită imediat dacă apar semne de reacție anafilactoidă.

Pot apărea și reacții adverse tardive la medicamentele cu administrare parenterală care conțin fier, care pot fi severe. Acestea sunt caracterizate de artralgie, mialgie și uneori febră. Apariția variază de la câteva ore la patru zile de la administrare. Simptomele durează, de obicei, două până la patru zile și dispar spontan sau după utilizarea de analgezice uzuale. În plus, poate apărea exacerbarea durerilor articulare în poliartrita reumatoidă, iar reacțiile locale pot determina durere și inflamație la nivelul locului de administrare sau adiacent locului de administrare, precum și o reacție flebitică locală.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Tulburări cardiace

Rare: aritmie, tahicardie

Foarte rare: bradicardie fetală, palpitații

Necunoscute: Sindrom Kounis

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: hemoliză

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: vedere încetățată, amorțeli, disfonie

Rare: pierdere a conștienței, convulsii, amețeli, agitație, tremor, oboseală, status mental alterat

Foarte rare: cefalee, parestezie

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: surditate temporară

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee

Rare: dureri toracice

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: greață, vărsături, dureri abdominale, constipație

Rare: diaree

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: eritem facial, prurit, erupție cutanată tranzitorie

Rare: angioedem, transpirație

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: crampe

Rare: mialgie, artralgie

Tulburări vasculare

Rare: hipotensiune arterială

Foarte rare: hipertensiune arterială

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: reacții anafilactice, senzația de căldură locală, febră, durere, inflamație adiacentă locului injectării, reacție flebitică locală

Rare: oboseală

Foarte rare: reacții anafilactice acute severe

Necunoscută: Infecție asemănătoare gripei a cărei debut poate varia de la câteva ore la mai multe zile

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Complexul de derisomaltoză ferică din Diafer are o toxicitate mică. Medicamentul este bine tolerat și are un risc minim de supradozaj accidental.

S-a observat că administrarea parenterală de doze mari de fier (500 mg sau mai mult) determină o culoare maronie a serului din mostrele de sânge recoltate la câteva ore după administrare.

Supradozajul poate determina acumularea de fier în locurile de depozitare, care poate duce la hemosideroză.

Monitorizarea parametrilor fierului, cum este feritina serică, poate ajuta la recunoașterea acumulărilor de fier.

Se pot utiliza măsuri de susținere, cum sunt agenții de chelare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente parenterale cu fier, codul ATC: B03AC

Diafer soluție injectabilă este un coloid cu fier puternic legat în particule de carbohidrat-fier sferoidale. Componenta carbohidrat a complexului este constituită din derisomaltoză, alcătuită din 3-5 molecule de glucoză, având o masă moleculară medie de aproximativ 1000 kDa. Complexul formează o structură stabilă de tip matriță, în care aproximativ 10 atomi de fier(III) sunt legați de o moleculă de derisomaltoză. Derisomaltoza ferică nu conține reziduuri de glucide reducătoare, care ar putea determina reacții redox complexe.

Denumire INN: Derisomaltoză ferică (cunoscut și sub denumirea izomaltoză cu fer (III)).

Fierul este disponibil în formă non-ionică solubilă în apă, într-o soluție apoasă cu pH între 5,0 și 7,0.

Dovada unui răspuns terapeutic poate fi observată la câteva zile de la administrarea Diafer, sub forma unei creșteri a numărului de reticulocite.

Feritina serică atinge concentrația plasmatică maximă la aproximativ 7 până la 9 zile de la administrarea intravenoasă a dozei de Diafer, revenind încet la valoarea inițială de bază în aproximativ 3 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu sunt disponibile studii farmacocinetice pentru Diafer. Informațiile prezentate se bazează pe datele din literatură disponibile de la alte soluții parenterale de fier.

Formularea Diafer conține fier într-un complex puternic legat, ce permite o eliberare lentă și controlată a fierului biodisponibil către proteinele ce leagă fierul, cu un risc minim de fier liber.

După administrarea intravenoasă, derisomaltoza ferică este preluat rapid de celule în sistemul reticuloendotelial (RES), în special în ficat și splină, de unde fierul este eliberat lent. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1 zi pentru fierul total (legat și circulant).

Fierul circulant este îndepărtat din plasmă de către celulele sistemului reticuloendotelial care desfac complexul în compuși săi de fier și derisomaltoză. Fierul este imediat legat de fracțiunile de proteină existente pentru a forma hemosiderină sau feritină, formele fiziologice de stocare a fierului, sau, într-o mai mică măsură, de molecula de transportor, transferină. Acest fier, care este supus unui control fiziologic, reîmprospătează depozitele epuizate de hemoglobină și fier.

Fierul nu este eliminat ușor din corp, iar acumularea poate fi toxică. Datorită dimensiunii complexului, derisomaltoza ferică nu este eliminat prin rinichi. Cantități mici de fier sunt eliminate prin urină și materii fecale.

Derisomaltoza este fie metabolizată, fie excretată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile studii farmacocinetice pentru Diafer. Informațiile prezentate se bazează pe datele din literatură disponibile de la alte soluții parenterale de fier.

S-a observat că preparatele care conțin complexe de fier sunt teratogene și embriocide la animalele gestante fără anemie, la doze unice mari de peste 125 mg fier/kg. Cea mai mare doză recomandată în uzul clinic este 20 mg fier/kg.

Nu există alte date preclinice suplimentare relevante pentru medici decât cele deja incluse în alte puncte ale RCP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct.6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

Perioada de valabilitate după prima deschidere a recipientului (soluție nediluată):

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere nu exclude riscul de contaminare microbiologică, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Perioada de valabilitate după diluarea cu soluție de clorură de sodiu 0,9%:

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 48 de ore la 30°C, în cazul diluării cu o cantitate de soluție de clorură de sodiu 0,9% de până la 20 ml.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluție nu exclude riscul de contaminare microbiologică, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere sau după diluare, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă de tip 1.
Dimensiuni ambalaj: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 25 x 2 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fiolele trebuie inspectate vizual pentru depistarea eventualelor sedimente și modificări, înainte de utilizare. Se vor utiliza doar fiolele care conțin soluție omogenă, fără sedimente.

Diafer este pentru o singură utilizare și orice soluție neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Diafer trebuie amestecat doar cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9%. Nu trebuie utilizată nicio altă soluție cu administrare intravenoasă pentru diluare. Nu se va adăuga niciun alt medicament. Pentru instrucțiuni privind diluarea, vezi pct. 4.2.

Soluția reconstituită pentru injectare trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. A se utiliza doar soluții limpezi, fără sedimente.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11647/2019/01 – ambalaj cu 1x2 ml
11647/2019/02 – ambalaj cu 5x2 ml
11647/2019/03 – ambalaj cu 10x2 ml
11647/2019/04 – ambalaj cu 25x 2ml

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 Martie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2020