

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diafer 50 mg/ml oplossing voor injectie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een milliliter oplossing bevat 50 mg ijzer als ijzer(III)derisomaltose.

Een 2 ml ampul bevat 100 mg ijzer als ijzer(III)derisomaltose.

Een ml oplossing bevat tot 4,6 mg (0,2mmol) natrium, zie rubriek 4.4

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Donkerbruine, niet doorzichtige vloeistof met een pH van 5,0-7,0 en een osmolariteit van ongeveer 400 mOsm/l.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Diafer is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van ijzergebrek bij patiënten die gedialyseerd worden vanwege chronische nierziekte als orale ijzerpreparaten niet effectief zijn of niet gebruikt kunnen worden.

De diagnose ijzergebrek moet gebaseerd zijn op daarvoor geschikte laboratoriumtests (bijvoorbeeld serumferritine, serumijzer, transferrineverzadiging of hypochrome rode bloedcellen).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Diafer kan worden toegediend in een dosering tot 200 mg met een maximum van 1000 mg per week. Indien doses hoger dan 200 mg nodig zijn, dienen er andere middelen bedoeld voor intraveneus gebruik te worden toegepast.

De ijzerdosis moet per persoon worden vastgesteld, gebaseerd op de klinische respons op de behandeling, inclusief de evaluatie van het hemoglobine, het ferritine, de transferrineverzadiging, gelijktijdige behandeling met een erytropoëse-stimulerend middel (ESM) en de bij de behandeling met het ESM gebruikte dosering. Het einddoel van de behandeling varieert van patiënt tot patiënt en kan afhangen van plaatselijke richtlijnen.

Behandeling met intraveneus ijzer als onderhoudstherapie kan in de vorm van lage doses die met regelmatige intervallen worden gegeven, zodanig dat de uitkomsten van de tests op de ijzerstatus gestabiliseerd zijn binnen gespecificeerde grenzen. Dit om te voorkomen dat er ijzergebrek optreedt of de uitkomsten van de ijzertestparameters beneden een specifiek niveau vallen.

#### *Pediatrische patiënten*

Diafer wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen.

## Wijze van toediening

Tijdens en na afloop van iedere toediening van Diafer moet zorgvuldig gecontroleerd worden of de patiënten tekenen en symptomen vertonen die wijzen op overgevoelighedsreacties.

Diafer mag alleen worden toegediend als er personeel dat opgeleid is om anafylactische reacties te beoordelen en te behandelen direct beschikbaar is en in een omgeving waar de beschikbaarheid van middelen voor reanimatie volledig gegarandeerd is. Na afloop van elke Diaferinjectie moet de patiënt tenminste dertig minuten gecontroleerd worden op het optreden van bijwerkingen. (zie rubriek 4.4).

### *Volwassenen en ouderen:*

Diafer kan worden toegediend als intraveneuze bolusinjectie of tijdens de hemodialyse direct in de veneuze tak van het dialyseapparaat. Het kan onverdund worden gegeven of verdund in maximaal 20 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing.

Diafer moet niet gelijktijdig met orale ijzerpreparaten worden gegeven, omdat de resorptie van het oraal gegeven ijzer daardoor kan verminderen (zie sectie 4.5).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Anemie die niet veroorzaakt is door ijzertekort (bijvoorbeeld hemolytische anemie)
- IJzerstapeling of stoornissen in het ijzerverbruik (bijvoorbeeld hemochromatose, hemosiderose)
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Een bekende ernstige overgevoeligheid voor andere parenterale ijzerproducten
- Gedecompenseerde levercirrose en hepatitis

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het parenteraal toedienen van ijzercomplexen kan overgevoelighedsreacties veroorzaken inclusief ernstige en potentieel fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Er zijn ook overgevoelighedsreacties gerapporteerd nadat eerder toegediende parenterale ijzercomplexen geen problemen gaven. Er zijn meldingen gedaan van overgevoelighedsreacties die verergerden tot Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair arteriospasme dat een myocardinfarct kan veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Het risico is hoger voor patiënten met bekende allergieën inclusief geneesmiddelenallergie en ook voor patiënten lijdend aan ernstige astma, eczeem of een andere atopische allergie.

Er is in ook sprake van een verhoogd risico op overgevoelighedsreacties voor parenterale ijzercomplexen bij patiënten met aandoeningen van het immuunsysteem of inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus en reumatoïde artritis).

Diafer mag alleen worden toegediend als er personeel, dat opgeleid is om anafylactische reacties te beoordelen en te behandelen direct beschikbaar is en in een omgeving waar de beschikbaarheid van middelen voor reanimatie volledig gegarandeerd is. Na iedere Diafer injectie moet elke patiënt tenminste 30 minuten geobserveerd worden waarbij gelet moet worden op het optreden van bijwerkingen. Als er tijdens het toedienen overgevoelighedsreacties of tekenen die wijzen op intolerantie optreden, moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden. De mogelijkheid tot cardiorespiratoire reanimatie en de benodigdheden voor het behandelen van acute anafylactische/anafylactoïde reacties, inclusief injecteerbare 1:1000 adrenaline oplossing, moeten beschikbaar zijn. Indien van toepassing kunnen daarnaast nog antihistaminica en/of corticosteroïden worden gegeven.

Voorzichtigheid is geboden bij het parenteraal toedienen van ijzer als er sprake is van een acute of chronische infectie.

Diafer moet niet gebruikt worden bij patiënten met een actieve bacteriëmie.

Hypotensieve episodes kunnen optreden wanneer de intraveneuze injectie te snel wordt gegeven.

Het toedienen van Diafer moet voorzichtig gebeuren om paraveneuze lekkage te voorkomen. Paraveneuze lekkage van Diafer bij de injectieplaats kan huidirritatie geven en een mogelijk langdurende bruine verkleuring ervan. Bij het optreden van paraveneuze lekkage moet het toedienen van Diafer onmiddellijk gestopt worden.

Een ml onverdunde Diafer bevat maximaal 4,6 mg (0,2 mmol) natrium. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Zoals geldt voor alle parenterale ijzerpreparaten, wordt de absorptie van oraal ijzer verlaagd bij gelijktijdig toedienen ervan. Daarom mag een orale ijzerbehandeling pas 5 dagen na de laatste injectie met Diafer worden gestart.

Parenteraal ijzer kan vals-verhoogde serumbilirubine- en vals-verlaagde serumcalciumwaarden veroorzaken.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies verricht met Diafer bij zwangere vrouwen. Er moet daarom een zorgvuldige kosten-batenanalyse worden uitgevoerd, voordat het toegediend wordt tijdens de zwangerschap. Diafer moet tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden tenzij het duidelijk noodzakelijk is (zie rubriek 4.4).

IJzerebreksanemie die optreedt in het eerste trimester van de zwangerschap kan in veel gevallen behandeld worden met oraal ijzer. Als het voordeel van een behandeling met Diafer opweegt tegen het potentiële risico voor zowel de moeder als de foetus, moet de behandeling beperkt blijven tot het tweede en derde trimester.

Na toediening van parenterale ijzerpreparaten kan foetale bradycardie optreden. Het is doorgaans van voorbijgaande aard en het gevolg van een overgevoeligheidsreactie bij de moeder. Tijdens intraveneuze toediening van parenterale ijzerpreparaten aan zwangere vrouwen dient de ongeboren baby zorgvuldig gecontroleerd te worden.

##### Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over de uitscheiding van Diafer in de moedermelk bij de mens.

##### Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de mogelijke effecten van Diafer op de mannelijke en de vrouwelijke vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Diafer heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Daar de hoeveelheid klinische gegevens met betrekking tot Diafer beperkt is, zijn de vermelde bijwerkingen primair gebaseerd op veiligheidsgegevens voor andere parenterale ijzeroplossingen.

Verwacht mag worden dat meer dan 1% van de patiënten last zal hebben van bijwerkingen. Acute, ernstige anafylactoïde reacties kunnen soms optreden bij het gebruik van parenterale ijzerpreparaten. Deze treden normaliter binnen de eerste minuten waarin het middel wordt toegediend op en worden in het algemeen gekarakteriseerd door het plotselinge ontstaan van ademhalingsproblemen en/of cardiovasculaire collaps. Er zijn gevallen met dodelijke afloop gemeld. Andere, minder ernstige verschijnselen van directe overgevoeligheid zoals urticaria, rode huidverkleuring, jeuk, misselijkheid en rillen, kunnen soms voorkomen. Als er aanwijzingen zijn voor het ontstaan van een anafylactoïde reactie moet de toediening onmiddellijk worden gestaakt. Bij het toedienen van parenterale ijzerpreparaten kunnen ook vertraagde reacties optreden. Deze kunnen ernstig zijn. Ze worden gekarakteriseerd door artralgie, myalgie en soms koorts. Het begin ervan kan variëren van enkele uren tot vier dagen na toediening. De symptomen duren gewoonlijk twee tot vier dagen en verdwijnen vanzelf of na het gebruik van eenvoudige pijnstillers. Daarnaast kan er een verergering optreden van de gewrichtspijn bij reumatoïde artritis en kunnen lokale reacties pijn en ontsteking op of vlakbij de injectieplaats veroorzaken.

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

### *Hartaandoeningen*

Zelden: Aritmie, tachycardie

Zeer zelden: Foetale bradycardie, palpitaties

Niet bekend: Kounis-syndroom

### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zeer zelden: Hemolyse

### *Zenuwstelselaandoeningen*

Soms: Visusstoornissen, gebrek aan tastzin, dysfonie

Zelden: Bewustzijnsverlies, attack, duizeligheid, rusteloosheid, tremor, ernstige vermoeidheid, verandering in psychische toestand

Zeer zelden: Hoofdpijn, paresthesie

### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Zeer zelden: Voorbijgaande doofheid

### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Soms: Dyspneu

Zelden: Pijn op de borst

### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Soms: Misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie

Zelden: Diarree

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: Blozen, pruritis, rode huiduitslag

Zelden: Angio-oedeem, zweten

### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Soms: Kramp  
Zelden: Myalgieën, gewrichtspijn

#### *Bloedvataandoeningen*

Zelden: Hypotensie  
Zeer zelden: Hypertensie

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Soms: Anafylactoïde reacties, een heet gevoel, koorts, pijn, ontsteking bij de injectieplaats, lokale vaatreactie  
Zelden: Ernstige vermoeidheid  
Zeer zelden: Acute ernstige anafylactische reacties  
Niet bekend: Influenza-achtige ziekte die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **4.9 Overdosering**

Het ijzer(III)derisomaltose in Diafer heeft een lage toxiciteit. Het preparaat wordt goed verdragen en de kans op toevallig overdoseren is minimaal.

Er is gemeld dat het parenteraal toedienen van hoge doses ijzer (500 mg of hoger) een bruine verkleuring geeft van het serum in een bloedmonster dat vier uur na het toedienen werd afgenomen.

Overdosering kan leiden tot ophoping van ijzer in de opslaglocaties, hetgeen uiteindelijk hemosiderose tot gevolg kan hebben. Het controleren van de ijzerparameters zoals serumferritine kan bijdragen aan het herkennen van ijzerstapeling. Ondersteunende maatregelen zoals het toedienen van chelaatbinders kunnen in dat geval genomen worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Parenterale ijzerpreparaten, ATC-code: B03AC.

Diafer oplossing voor injectie is een colloïde waarbij het ijzer sterk gebonden is in bolvormige ijzerkoolhydraatdeeltjes. Het koolhydraatgedeelte van het complex wordt gevormd door derisomaltose, dat bestaat uit 3-5 glucose eenheden met een gemiddeld molecuulgewicht van ongeveer 1000kDa. Het complex vormt een stabiele matrixachtige structuur met ongeveer 10 ijzer(III)atomen per molecuul derisomaltosepentameer. Derisomaltose bevat geen reducerende suikerresten, die betrokken kunnen zijn bij complexe redoxreacties.

INN-naam: IJzer(III)derisomaltose (ook bekend als ijzer(III)isomaltoside-1000).

Het ijzer is in een niet-ionogene water oplosbare vorm beschikbaar in een waterige oplossing met een pH tussen 5,0 en 7,0.

Bewijs voor een therapeutische respons kan binnen enkele dagen na toediening van Diafer gevonden worden in de vorm van een toename van het aantal reticulocyten.

De piek in serumferritine treedt ongeveer 7 tot 9 dagen na een intraveneuze dosis Diafer op en vakt langzaam af tot de baseline in ongeveer 3 weken.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Er zijn geen farmacokinetische studies voor Diafer beschikbaar. De hier gegeven informatie is gebaseerd op literatuurgegevens van verschillende parenterale ijzerpreparaten.

Door de formulering van Diafer, waarbij het ijzer als een sterk gebonden complex aanwezig is, vindt een gecontroleerde en vertraagde afgifte plaats van het biologisch beschikbare ijzer aan de ijzerbindende proteïnen met een gering risico op het ontstaan van vrij ijzer.

Na intraveneuze toediening wordt ijzederisomaltose snel opgenomen door de cellen van het reticulo-endotheliaalsysteem (RES), in het bijzonder in de lever en milt, van waaruit het ijzer langzaam wordt vrijgegeven.

De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 1 dag voor het totale ijzer (gebonden en circulerend).

Het circulerende ijzer wordt uit het plasma verwijderd door de cellen van het reticulo-endotheliaalsysteem, die het complex ontbinden in de componenten ervan, te weten ijzer en derisomaltose. Het ijzer wordt onmiddellijk gebonden aan de beschikbare proteïnedeeftjes onder vorming van hemosiderine of ferritine, de fysiologische vormen waarin de ijzervoorraad wordt opgeslagen, of er vindt, weliswaar in mindere mate, binding aan het transportmolecuul transferrine plaats. Dit ijzer, dat fysiologisch gecontroleerd wordt, vult het hemoglobine en de uitgeputte ijzervorraden aan.

De uitscheiding van ijzer uit het lichaam is niet gemakkelijk en accumulatie ervan kan toxisch zijn. Door de omvang van het complex wordt ijzederisomaltose niet via de nieren uitgescheiden. Kleine hoeveelheden ijzer worden uitgescheiden via de urine en de feces.

Derisomaltose wordt gemetaboliseerd of uitgescheiden.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen farmacokinetische studies voor Diafer beschikbaar. De hier gegeven informatie is gebaseerd op literatuurgegevens van verschillende parenterale ijzerpreparaten.

Er zijn meldingen van het ontstaan van misvormingen en vruchtdood bij niet-anemische zwangere dieren na het toedienen van ijzercomplexen in hoge enkelvoudige dosering boven 125 mg ijzer/kg lichaamsgewicht. Als hoogste dosis voor klinisch gebruik wordt 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht aanbevolen.

Er zijn, naast de in de andere rubrieken van de samenvatting van productkenmerken genoemde, verder geen additionele preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injectie.

Natriumchloride.

Natriumhydroxide (voor het instellen van de pH).

Zoutzuur (voor het instellen van de pH).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

*Houdbaarheid na eerste opening van primaire verpakking (onverdund):*

Op basis van microbiologische overwegingen moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

*Houdbaarheid na verdunnen met steriele 0,9% natriumchloride:*

De chemische en fysische stabiliteit tijdens de behandeling van 48 uur bij 30 °C. is aangetoond voor verdunningen tot 20 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing.

Op basis van microbiologische overwegingen moet het product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode voor openen/reconstitutie/verdunning het risico op microbiologische besmetting uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt toegediend, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens de behandeling.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Het product mag niet bevriezen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening en na verdunning, zie rubriek 6.3

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type 1 glazen ampul.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.**

Inspecteer voor het gebruik de ampullen visueel op sediment en beschadiging. Gebruik alleen de ampullen die een homogene oplossing zonder sediment bevatten.

Diafer is uitsluitend voor eenmalig gebruik en ongebruikte oplossingen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met de lokale voorschriften.

Diafer mag alleen gemengd worden met steriele 0,9% natriumchloride. Er mogen geen andere intraveneuze verdunningsoplossingen worden gebruikt. Er mogen geen andere therapeutische middelen worden toegevoegd. Zie voor de verdunningsinstructies rubriek 4.2.

De verdunde oplossing voor injectie moet voor gebruik visueel geïnspecteerd worden. Gebruik uitsluitend heldere oplossingen zonder sediment.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pharmacosmos A/S  
Roervangsvej 30  
DK-4300 Holbaek  
Denemarken

Neem voor informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**Nederland**  
Cablon Medical B.V.  
Klepelhoek 11



3833 GZ Leusden  
Tel.: +31 (0)33 494 39 64  
Fax: +31 (0)33 494 53 05

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 114220

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2014

Datum van laatste verlenging: 14 februari 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste wijziging betreft de opmaak: 17 december 2021