

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Idefirix 11 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 11 mg Imlifidase, die durch rekombinante DNA-Technik in Zellen von *Escherichia coli* erzeugt wird.

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats 10 mg Imlifidase.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats 0,5 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Das Pulver ist ein weißer Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Idefirix ist indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von hochsensibilisierten erwachsenen Nierentransplantationspatienten, mit positiver Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender. Die Anwendung von Idefirix sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich Priorisierungsprogrammen für hochsensibilisierte Patienten, unwahrscheinlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Fachärzten verschrieben und überwacht werden, die über Erfahrung im Umgang mit einer immunsuppressiven Therapie und sensibilisierten Nierentransplantationspatienten verfügen.

Imlifidase darf nur in Krankenhäusern angewendet werden.

Dosierung

Die Dosis beruht auf dem Körpergewicht des Patienten (in kg). Die empfohlene Dosis beträgt 0,25 mg/kg, die als Einzeldosis möglichst innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation gegeben wird. Eine Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis gegeben werden.

Nach der Behandlung mit Imlifidase sollte die Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ vor der Transplantation bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es sollte eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und Antihistaminika entsprechend der Routine des Transplantationszentrums gegeben werden, um das Risiko von Infusionsreaktionen zu verringern.

Da Infektionen der Atemwege die häufigsten Infektionen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie sind, sollten für 4 Wochen prophylaktisch orale Antibiotika, die die Erreger von Atemwegsinfektionen abdecken, zum Therapiestandard hinzugefügt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit Imlifidase behandelt werden, sollten zusätzlich eine Standardinduktionstherapie zur T-Zell-Depletion und gegebenenfalls auch zur B-Zell-Depletion erhalten (siehe Abschnitt 5.1), d. h. Imlifidase ersetzt nicht die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Standardtherapie.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Daten zur Anwendung bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, sind begrenzt, aber es gibt keine Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imlifidase bei Patienten mit mittelschwer oder schwer beeinträchtigter Leberfunktion sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imlifidase bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Idefirix ist nur zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung vorgesehen.

Die gesamte, vollständig verdünnte Infusion sollte über einen Zeitraum von 15 Minuten gegeben werden. Die Anwendung muss mit einem Infusions-Set und einem sterilen, pyrogenfreien Inline-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,2 µm) erfolgen. Nach der Anwendung wird empfohlen, die intravenöse Leitung mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung zu spülen, um die Gabe der gesamten Dosis zu gewährleisten. Bewahren Sie keinen ungebrauchten Teil der Infusionslösung zur erneuten Verwendung auf.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anhaltende schwerwiegende Infektion.
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP). Bei Patienten mit dieser Blutkrankheit besteht möglicherweise das Risiko des Auftretens einer Serumkrankheit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien wurde über infusionsbedingte Reaktionen bei der Anwendung von Imlifidase berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss Imlifidase unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet

werden. Leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen, die während der Behandlung mit Imlifidase auftreten, können durch eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion und/oder durch die Anwendung von Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden beherrscht werden. Eine unterbrochene Infusion kann wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome abgeklungen sind.

Infektion und Infektionsprophylaxe

Für eine Nierentransplantation gelten anhaltende schwerwiegende Infektionen jeglicher Herkunft (bakteriell, viral oder durch Pilze) als Gegenanzeige, und chronische Infektionen wie HBV oder HIV müssen gut kontrolliert werden. Die vorübergehende Reduktion von IgG durch Imlifidase muss beachtet werden. Die häufigsten Infektionen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie sind Infektionen der Atemwege. Daher sollten alle Patienten zusätzlich zur standardmäßigen Infektionsprophylaxe bei Nierentransplantationen im Allgemeinen (gegen *Pneumocystis carinii*, Zytomegalievirus und orale *Candida*) auch für 4 Wochen prophylaktisch orale Antibiotika erhalten, die die Erreger von Atemwegsinfektionen abdecken. Sollte ein Patient aus irgendeinem Grund nach einer Behandlung mit Imlifidase nicht transplantiert werden, sollten dennoch prophylaktisch noch 4 Wochen lang orale Antibiotika gegen Erreger von Atemwegsinfektionen gegeben werden.

Die Anwendung von Imlifidase und einer T-Zell-depletierenden Induktionstherapie mit oder ohne Memory-B-Zell depletierende Therapien kann das Risiko einer Reaktivierung von attenuierten Lebendimpfstoffen und/oder latenter Tuberkulose erhöhen.

Impfstoffe

Aufgrund der reduzierten IgG-Spiegel nach der Behandlung mit Imlifidase besteht bis zu 4 Wochen nach der Imlifidase-Behandlung ein Risiko für eine vorübergehende Verringerung des Impfschutzes.

Antikörper-vermittelte Abstoßung (AMR)

AMR kann als Folge des Wiederauftretens von spenderspezifischen Antikörpern (DSA) auftreten. Bei Patienten mit sehr hohen DSA-Werten vor der Transplantation ist es wahrscheinlich, dass eine ein Eingreifen erfordernde frühe AMR auftritt. Bei den meisten Patienten in den klinischen Studien kam es zu einem Wiederauftreten der DSA, die zwischen 7 und 21 Tagen nach der Behandlung mit Imlifidase ihren Höhepunkt erreichte. Bei etwa 30 % der Patienten trat eine AMR auf. Alle Patienten mit AMR in klinischen Studien wurden erfolgreich mit dem Therapiestandard behandelt. Das erneute Auftreten von DSA und ein erhöhtes AMR-Risiko bei hochsensibilisierten Patienten erfordern frühere Erfahrungen des Arztes im Umgang mit sensibilisierten Patienten, Ressourcen und darauf vorbereitet zu sein, akute AMR gemäß der klinischen Standardpraxis zu diagnostizieren und zu behandeln. Die Behandlung der Patienten sollte eine engmaschige Überwachung der Anti-HLA (humanes Leukozytenantigen)-Antikörper und des Serum- oder Plasmakreatinins sowie die Bereitschaft zur Durchführung von Biopsien bei Verdacht auf AMR umfassen.

Patienten mit positiver T-Zell-Kreuzprobe im komplementabhängigen Zytotoxizitätstest

Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Patienten mit einer bestätigten positiven T-Zell-Kreuzprobe im komplementabhängigen Zytotoxizitätstest vor der Behandlung mit Imlifidase (siehe Abschnitt 5.1).

Immunogenität

Es wird erwartet, dass der potenzielle Einfluss von Anti-Imlifidase-Antikörpern (Anti-Drug-Antikörper, ADA) auf die Wirksamkeit und Sicherheit einer zweiten Imlifidase-Dosis, die innerhalb von 24 Stunden nach der ersten gegeben wird, vernachlässigbar ist, da die Produktion von ADA als Reaktion auf die erste Dosis noch nicht begonnen hat.

Bestätigung der Kreuzproben-Konversion

Jede Klinik sollte ihr Standardprotokoll zur Bestätigung der Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ anwenden. Wenn ein komplementabhängiger Lymphozytentoxizitätstest (LZT/ engl. CDC-CXM) verwendet wird, muss Folgendes berücksichtigt werden, um falsch positive Ergebnisse nach der Imlifidase-Behandlung zu vermeiden: IgM muss inaktiviert werden, um die zytotoxische Kapazität von IgG spezifisch beurteilen zu können und die Verwendung eines Anti-Humanglobulin (AHG)-Schrittes sollte vermieden werden. Falls doch einer verwendet wird, sollte bestätigt werden, dass das AHG gegen den Fc-Teil und nicht gegen den Fab-Teil des IgG gerichtet ist. Die Verwendung von AHG, das gegen den Fab-Teil gerichtet ist, verhindert das korrekte Auslesen eines LZT bei einem mit Imlifidase behandelten Patienten.

Arzneimittel auf Antikörperbasis

Imlifidase ist eine Cysteinprotease, die spezifisch IgG spaltet. Infolgedessen können IgG-basierte Arzneimittel inaktiviert werden, wenn sie in Verbindung mit Imlifidase angewendet werden. Zu den antikörperbasierten Arzneimitteln, die durch Imlifidase gespalten werden, gehören unter anderem Basiliximab, Rituximab, Alemtuzumab, Adalimumab, Denosumab, Belatacept, Etanercept, Kaninchen-Anti-Thymocyten Globulin (rATG) und intravenöses Immunglobulin (IVIg) (zu den empfohlenen Zeitintervallen zwischen der Anwendung von Imlifidase und antikörperbasierten Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5).

IVIg kann neutralisierende Antikörper gegen Imlifidase enthalten, die Imlifidase inaktivieren können, wenn IVIg vor Imlifidase verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Information zu sonstigen Bestandteilen

Idefirix enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Idefirix enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro Milliliter. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Imlifidase spaltet spezifisch IgG; die Spezifität führt zur Degradation aller Unterklassen von Human- und Kaninchen-IgG. Infolgedessen können Arzneimittel auf der Basis von Human- oder Kaninchen-IgG inaktiviert werden, wenn sie in Verbindung mit Imlifidase gegeben werden. Zu den antikörperbasierten Arzneimitteln, die durch Imlifidase gespalten werden, gehören unter anderem Basiliximab, Rituximab, Alemtuzumab, Adalimumab, Denosumab, Belatacept, Etanercept, rATG und IVIg.

Imlifidase inaktiviert nicht Pferde-Anti-Thymocyten-Globulin. Es muss folglich kein Zeitintervall zwischen den Anwendungen eingehalten werden. Eculizumab wird bei der empfohlenen Dosierung nicht durch Imlifidase gespalten.

Tabelle 1 Empfohlene Zeitintervalle für die Anwendung von Arzneimitteln auf Antikörperbasis nach Verabreichung von Imlifidase

Arzneimittel	Empfohlenes Zeitintervall nach Anwendung von 0,25 mg/kg Imlifidase
Pferde-Anti-Thymocyten-Globulin, Eculizumab	Kein Zeitintervall erforderlich (kann gleichzeitig mit Imlifidase verabreicht werden)
Intravenöses Immunglobulin (IVIg)	12 Stunden
Alemtuzumab, Adalimumab, Basiliximab, Denosumab, Etanercept, Rituximab	4 Tage

Tabelle 1 Empfohlene Zeitintervalle für die Anwendung von Arzneimitteln auf Antikörperbasis nach Verabreichung von Imlifidase

Arzneimittel	Empfohlenes Zeitintervall nach Anwendung von 0,25 mg/kg Imlifidase
Kaninchen-Anti-Human-Thymozyten-Globulin (rATG), Belatacept	1 Woche

IVIg kann neutralisierende Antikörper gegen Imlifidase enthalten, die Imlifidase inaktivieren können, wenn IVIg vor Imlifidase angewendet wird. Bei Patienten, die mit IVIg behandelt werden, sollte vor der Anwendung von Imlifidase die Halbwertszeit des IVIg (3 bis 4 Wochen) berücksichtigt werden. In klinischen Studien wurde IVIg innerhalb von 4 Wochen vor der Imlifidase-Infusion nicht angewendet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Imlifidase bei Schwangeren vor, da eine Schwangerschaft eine Gegenanzeige für eine Nierentransplantation darstellt. Studien bei Kaninchen ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Imlifidase in Bezug auf die Entwicklung des Embryos/Fötus (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Idefix während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Imlifidase beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte vor der Behandlung mit Idefix unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Fertilität und postnatalen Entwicklung durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Lungenentzündung (5,6 %) und Sepsis (3,7 %). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen (16,7 %) (einschließlich Lungenentzündung [5,6 %], Harnwegsinfektion [5,6 %] und Sepsis [3,7 %]), Schmerzen an der Infusionsstelle (3,7 %), infusionsbedingte Reaktionen (3,7 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (3,7 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (3,7 %), Myalgie (3,7 %), Kopfschmerzen (3,7 %) und Hitzewallungen (3,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden in den klinischen Studien (N = 54) identifiziert.

Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung/Häufigkeit	
	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bakterien- und Virusinfektion	Abdominale Infektion Adenovirus-Infektion Infektion an der Katheter-Einstichstelle Infektion Influenza Parvovirus-Infektion Pneumonie Postoperative Wundinfektion Sepsis Infektionen der oberen Atemwege Harnwegsinfektion Wundinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Erkrankungen des Immunsystems		Transplantatabstoßung
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel orthostatisch Kopfschmerzen
Augenerkrankungen		Sklerale Blutung Sehstörung
Herzerkrankungen		Sinustachykardie
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen (Flush) Hypertonie Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Wärmegefühl Schmerzen an der Infusionsstelle
Untersuchungen		Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktionen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den klinischen Studien erlitten 16,7 % der Patienten eine Infektion. Neun Infektionen waren schwerwiegend und wurden in den klinischen Studien als mit Imlifidase zusammenhängend bewertet, von denen 5 innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung mit Imlifidase begannen. Acht der 9 schwerwiegenden Infektionen im Zusammenhang mit Imlifidase dauerten weniger als 30 Tage. Inzidenz und Muster (einschließlich des Infektionserregers) von schweren oder schwerwiegenden Infektionen unterschieden sich nicht von denen, die allgemein bei nierentransplantierten Patienten beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Dyspnoe und Hitzewallungen, wurden bei 5,6 % der Patienten berichtet, wobei eine davon zu einer Unterbrechung der Imlifidase-Infusion führte und der Patient nicht transplantiert wurde. Bis auf ein Ereignis mit leichtem Hautausschlag begannen alle infusionsbedingten Reaktionen am Tag der Imlifidase-Infusion und klangen innerhalb von 90 Minuten ab (siehe Abschnitt 4.4).

Myalgie

In den klinischen Studien wurde bei 2 Patienten (3,7 %) eine Myalgie festgestellt. Einer der Patienten hatte eine schwere Myalgie ohne Anzeichen einer Muskelschädigung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit höheren als den empfohlenen Dosen vor. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient engmaschig zu überwachen und symptomatisch zu behandeln. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel, aber der IgG-Depletion kann durch die Anwendung von IVIg entgegengewirkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA41.

Wirkmechanismus

Imlifidase ist eine Cysteinprotease, die aus dem Immunglobulin G (IgG)-abbauenden Enzym des *Streptococcus pyogenes* stammt und die schweren Ketten aller humanen IgG-Unterklassen, aber keine anderen Immunglobuline spaltet. Die Spaltung von IgG führt zur Eliminierung der Fc-abhängigen Effektorfunktionen, einschließlich der komplementabhängigen Zytotoxizität (CDC) und der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC). Indem Imlifidase das gesamte IgG spaltet, reduziert sie den DSA-Spiegel und ermöglicht so die Transplantation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass IgG innerhalb weniger Stunden nach Anwendung von 0,25 mg/kg Imlifidase gespalten wurde. Es wurde kein vorzeitiger Anstieg des Plasma-IgG durch den

Reflux von ungespaltenem IgG aus dem extravaskulären Kompartiment beobachtet, was darauf hindeutet, dass Imlifidase nicht nur das Plasma-IgG, sondern den gesamten IgG-Pool, einschließlich des extravaskulären IgG, spaltet. Die Rückkehr von endogenem IgG beginnt 1 - 2 Wochen nach Anwendung von Imlifidase und setzt sich über die nächsten Wochen fort.

Es ist zu beachten, dass Trübungsmess-/Nephelometrie-Methoden, die in Krankenhäusern üblicherweise für Gesamt-IgG-Messungen verwendet werden, nicht zwischen verschiedenen IgG-Fragmenten unterscheiden, die nach einer Behandlung mit Imlifidase entstehen, und daher nicht zur Beurteilung der Behandlungswirkung verwendet werden können.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Drei offene, einarmige, über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführte klinische Studien untersuchten das Dosierungsschema, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Imlifidase als Vorbehandlung vor der Transplantation, um spenderspezifische IgG zu reduzieren und hochsensibilisierten Transplantationskandidaten eine Nierentransplantation zu ermöglichen. 46 Patienten im Alter zwischen 20 und 73 Jahren wurden transplantiert. Alle wurden mit terminalem Nierenversagen diagnostiziert und waren dialyseabhängig; 21 (46 %) davon waren Frauen und 25 (54 %) Männer. Alle Patienten waren sensibilisiert, 41 (89 %) waren hoch sensibilisiert ($cPRA \geq 80\%$), 33 (72 %) davon hatten eine $cPRA \geq 95\%$. Alle Patienten, die vor der Behandlung mit Imlifidase einen positiven Kreuzprobentest aufwiesen, wurden innerhalb von 24 Stunden zu einem negativen Ergebnis konvertiert. Die PKPD-Modellierung zeigte, dass 2 Stunden nach der Anwendung von 0,25 mg/kg Imlifidase ein Kreuzprobentest bei 96 % der Patienten wahrscheinlich negativ wird; nach 6 Stunden wird der Kreuzprobentest bei mindestens 99,5 % der Patienten wahrscheinlich negativ. Alle 46 Patienten lebten nach 6 Monaten, die Nierentransplantat-Überlebensrate betrug 93 %. Die Nierenfunktion wurde in dem für nierentransplantierte Patienten zu erwartenden Bereich wiederhergestellt, wobei 90 % der Patienten nach 6 Monaten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ aufwiesen.

Studie 03 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Imlifidase bei verschiedenen Dosierungsschemata vor der Nierentransplantation bei Patienten mit terminalem Nierenversagen. Zehn Patienten wurden mit einer Einzeldosis von 0,25 ($n = 5$) oder 0,5 ($n = 5$) mg/kg Imlifidase behandelt und transplantiert. Sieben Patienten waren DSA-positiv und 6 Patienten hatten vor der Behandlung mit Imlifidase eine positive Kreuzprobe. Die DSA war bei allen 7 Patienten reduziert und alle positiven Kreuzproben wurden nach der Behandlung in negative konvertiert. Alle 10 Patienten wurden erfolgreich transplantiert und hatten nach 6 Monaten eine funktionierende Niere. Acht der 10 Patienten hatten eine $eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Die Patienten erhielten eine immunsuppressive Behandlung mit Kortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitor, Mycophenolat-Mofetil und IVIg. Bei 3 Patienten trat während der Studie eine AMR auf. Sie führte aber bei keinem Patienten zu einem Transplantatverlust.

Studie 04 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Imlifidase bei hoch HLA-sensibilisierten Patienten. 17 Patienten wurden eingeschlossen und mit einer Einzeldosis von 0,24 mg/kg behandelt. 15 (88 %) Patienten waren DSA-positiv und 14 (82 %) Patienten hatten vor der Behandlung mit Imlifidase eine positive Kreuzprobe. Die DSA wurde bei allen Patienten auf ein für die Transplantation akzeptables Niveau reduziert, und alle Patienten wurden innerhalb weniger Stunden nach der Behandlung mit Imlifidase transplantiert. 16 der 17 Patienten hatten nach 6 Monaten eine funktionierende Niere, wobei 15 (94 %) Patienten eine $eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ hatten. Bei zwei Patienten trat eine AMR auf. Sie führte aber bei keinem Patienten zu einem Transplantatverlust. Die Patienten erhielten eine immunsuppressive Behandlung mit Kortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitor, Mycophenolat-Mofetil, Alemtuzumab und IVIg.

In der Studie 06 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Imlifidase bei der Elimination von DSA und der Konvertierung einer positiven Kreuzprobe in eine negative Probe und folglich der Möglichkeit einer Transplantation, bei hochsensibilisierten Patienten untersucht. Alle eingeschlossenen Patienten standen auf der Warteliste für eine Nierentransplantation und hatten vor der Aufnahme in die Studie eine positive Kreuzprobe gegenüber ihrem Spender (einschließlich 2 Patienten mit einem bestätigten

positiven T-Zell komplementabhängigen Zytotoxizitätstest). 18 Patienten erhielten die volle Dosis von 0,25 mg/kg Imlifidase, 3 von ihnen erhielten 2 Dosen im Abstand von 12 - 13 Stunden. Bei allen Patienten führte dies zur Spaltung von IgG und zur Konversion der positiven Kreuzprobe in eine negative. Bei 57 % der analysierten Patienten gelang die Konversion innerhalb von 2 Stunden und bei 82 % innerhalb von 6 Stunden. Alle Patienten wurden erfolgreich transplantiert und 16 (89 %) hatten nach 6 Monaten eine funktionierende Niere (einschließlich der 2 Patienten mit einem bestätigten positiven T-Zell komplementabhängigen Zytotoxizitätstest). 15 (94 %) Patienten hatten eine eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Die Patienten erhielten eine immunsuppressive Behandlung mit Kortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitor, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab, IVIg und Alemtuzumab oder Pferde-Anti-Thymocyten-Globulin. Bei sieben Patienten kam es zu einer aktiven AMR und bei einem weiteren Patienten zu einer subklinischen AMR, wobei keine zu einem Transplantatverlust führte.

Die Langzeitbeobachtung von 46 transplantierten Patienten aus den Studien (02, 03, 04 und 06) zeigte, dass 5 Jahre nach der Transplantation das Gesamtüberleben des Transplantats (todzensiert) 85 % (95 %-KI [70–93]) betrug und die Patientenüberlebensrate 92 % (95 %-KI [77–97]) betrug. 5 Jahre nach der Transplantation hatten 25 (83,3 %) der 30 Patienten, deren eGFR bestimmt wurde, eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Ältere Patienten

Drei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter haben in klinischen Studien Imlifidase vor der Nierentransplantation erhalten. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse für diese Patienten stimmten hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben, Nierenfunktion und akuter Abstoßung mit der gesamten Studienpopulation überein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Imlifidase eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen vor Nierentransplantation gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Imlifidase war bei gesunden Probanden und Patienten mit terminalem Nierenversagen vergleichbar. Die Exposition gegenüber Imlifidase nahm nach einer einzigen intravenösen 15-minütigen Infusion von 0,12 bis 0,50 mg/kg Körpergewicht proportional zu. Der maximale Blutspiegel (C_{max}) von Imlifidase wurde am oder kurz nach dem Ende der Infusion beobachtet, mit einem arithmetischen Mittelwert von 5,8 (4,2-8,9) µg/ml nach einer Dosis von 0,25 mg/kg. Die Elimination von Imlifidase war gekennzeichnet durch eine anfängliche Verteilungsphase mit einer mittleren Halbwertszeit von 1,8 (0,6-3,6) Stunden und eine langsamere Eliminationsphase mit einer mittleren Halbwertszeit von 89 (60-238) Stunden. Die mittlere Clearance (CL) betrug während der Eliminationsphase 1,8 (0,6-7,9) ml/h/kg und das Verteilungsvolumen (V_z) 0,20 (0,06-0,55) l/kg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Kaninchen und Hunden und einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Kaninchen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Aufgrund der raschen und beträchtlichen Entwicklung von

Anti-Imlifidase-Antikörpern und der damit verbundenen Toxizität bei wiederholter Gabe war eine Studie zur Fruchtbarkeit und frühen Embryonalentwicklung nicht durchführbar. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurde keine Toxizität auf die Fortpflanzungsorgane beobachtet. Die potenzielle Wirkung von Imlifidase auf männliche und weibliche Fortpflanzungsorgane wurde noch nicht vollständig untersucht. Es wurden keine Studien zur prä- oder postnatalen Toxizität durchgeführt. Es wurden keine Genotoxizitätsstudien durchgeführt, da der Wirkstoff ein Protein ist und es unwahrscheinlich ist, dass er direkt mit der DNA oder anderem chromosomalem Material interagiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Polysorbat 80
Trometamol
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate

Nach der Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung sollte sofort aus der Durchstechflasche in den Infusionsbeutel übertragen werden.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch nach Rekonstitution und Verdünnung wurde für 24 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen, einschließlich 4 Stunden bei 25 °C innerhalb dieses 24-Stunden-Zeitraums.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden, es sei denn durch die Methode zum Rekonstituieren und Verdünnen werden die Risiken einer mikrobiellen Kontamination ausgeschlossen.

Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders. Die Lösung sollte vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas Typ I mit einem Stopfen aus Brombutylkautschuk, einer Aluminiumkappe und einem Flip-off-Verschluss aus Kunststoff, die 11 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche oder 2 x 1 Durchstechflasche. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution des Pulvers

Geben Sie 1,2 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Idefirix-Durchstechflasche, wobei darauf zu achten ist, dass das Wasser an die Glaswand und nicht in das Pulver geleitet wird.

Die Durchstechflasche mindestens 30 Sekunden lang leicht schwenken, um das Pulver vollständig aufzulösen. Nicht schütteln, um die Wahrscheinlichkeit der Schaumbildung zu minimieren. Die Durchstechflasche enthält nun 10 mg/ml Imlifidase und es können bis zu 1,1 ml der Lösung entnommen werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis leicht trüb und farblos oder leicht gelb sein. Nicht verwenden, wenn sich Partikel in der Lösung befinden oder die Lösung verfärbt ist. Es wird empfohlen, die rekonstituierte Lösung sofort aus der Durchstechflasche in den Infusionsbeutel zu geben.

Vorbereitung der Infusionslösung

Geben Sie langsam die richtige Menge der rekonstituierten Imlifidase-Lösung in einen Infusionsbeutel, der 50 ml 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung enthält. Den Infusionsbeutel mehrmals umdrehen, um die Lösung gründlich zu mischen. Der Infusionsbeutel sollte jederzeit vor Licht geschützt werden. Es ist ein Infusionsset mit einem sterilen, pyrogenfreien Inline-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße von 0,2 µm) zu verwenden. Weitere Informationen zur Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Vor der Anwendung sollte die Infusionslösung visuell auf Partikel oder Verfärbungen untersucht werden. Entsorgen Sie die Lösung, wenn Partikel oder Verfärbungen beobachtet werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hansa Biopharma AB
P.O. Box 785
220 07 Lund
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1471/001

EU/1/20/1471/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Biotechnologines farmacijos centras Biotechpharma UAB
Mokslininkų g. 4
LT-08412 Vilnius
Litauen

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Biotechnologines farmacijos centras Biotechpharma UAB
Mokslininkų g. 4
LT-08412 Vilnius
Litauen

Propharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 59
2316 ZL, Leiden
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): zur weiteren Untersuchung des Langzeit-Transplantatüberlebens bei Patienten, die sich nach der Anwendung von Idefirix einer Nierentransplantation unterzogen haben. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine prospektive 5 Jahre dauernde Beobachtungsstudie zur Nachsorge durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	Februar 2032

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Idefirix bei erwachsenen, hochsensibilisierten Nierentransplantationspatienten mit positiver Kreuzprobe mit einem verfügbaren verstorbenen Spender zu bestätigen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Zulassung eine kontrollierte, offene Studie durchführen und die Ergebnisse vorlegen. In dieser Studie soll das 1-Jahres-Transplantatüberleben bei Nierentransplantationspatienten mit positiver Kreuzprobe mit einem verstorbenen Spender nach der Desensibilisierung mit Imlifidase untersucht werden.	Februar 2027

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Idefirix 11 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Imlifidase

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 11 mg Imlifidase.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 10 mg Imlifidase.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Trometamol, Natriumedetat (Ph.Eur.) und Salzsäure.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche
2 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Vor Rekonstitution und Gebrauch Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1471/001
EU/1/20/1471/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Idefirix 11 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Imlifidase
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

11 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Idefirix 11 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Imlifidase

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Idefirix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Idefirix gegeben wird?
3. Wie ist Idefirix anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Idefirix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Idefirix und wofür wird es angewendet?

Idefirix enthält den Wirkstoff Imlifidase, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Immunsuppressiva genannt werden. Es wird vor Ihrer Nierentransplantation angewendet, um zu verhindern, dass das Immunsystem (die Abwehrkräfte Ihres Körpers) die spendete Niere abstößt.

Idefirix baut eine Art von Antikörper im Körper ab, der Immunglobulin G (IgG) genannt wird und an der Zerstörung „fremder“ oder schädlicher Substanzen beteiligt ist.

Imlifidase ist ein Protein aus einem Bakterium namens *Streptococcus pyogenes*.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Idefirix gegeben wird?

Idefirix darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen Imlifidase oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Infektion haben.
- wenn Sie an einer Blutkrankheit namens thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) leiden, die zur Bildung von Blutgerinnseln in kleinen Blutgefäßen im ganzen Körper führt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Reaktionen auf die Infusion

Idefirix enthält ein Protein und kann bei manchen Menschen allergische Reaktionen hervorrufen. Sie erhalten Arzneimittel, um das Risiko einer allergischen Reaktion zu verringern. Wenn Sie während der Infusion („Tropfinfusion“) Symptome einer allergischen Reaktion, wie z. B. schweren Ausschlag, Kurzatmigkeit, Hitzegefühl, Hitzewallungen, bekommen, muss die Infusion möglicherweise verlangsamt oder beendet werden. Wenn diese Symptome verschwinden oder sich bessern, kann die Infusion fortgesetzt werden.

Infektionen

IgG ist wichtig, um Sie vor Infektionen zu schützen, und da Idefirix IgG abbaut, erhalten Sie Antibiotika, um das Infektionsrisiko zu verringern.

Antikörpervermittelte Abstoßung (AMR)

Ihr Körper wird neue IgG-Antikörper produzieren, die die transplantierte Niere angreifen können. Ihr Arzt wird Sie engmaschig überwachen und Sie werden Arzneimittel erhalten, die das Risiko einer Abstoßung verringern.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da es in dieser Altersklasse nicht untersucht wurde.

Anwendung von Idefirix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Idefirix kann die Wirkungsweise einiger Arzneimittel beeinflussen und die Dosis dieser Arzneimittel muss möglicherweise angepasst werden.

Da Idefirix IgG abbaut, können Arzneimittel auf IgG-Basis möglicherweise nicht wirken, wenn sie gleichzeitig mit Idefirix angewendet werden. Dies umfasst die folgenden Arzneimittel:

- Basiliximab (wird zur Verhinderung der Abstoßung von Nierentransplantaten angewendet)
- Rituximab (wird zur Behandlung von Krebserkrankungen wie Non-Hodgkin-Lymphom und chronischer lymphatischer Leukämie sowie entzündlicher Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis angewendet)
- Alemtuzumab (wird zur Behandlung einer Form von Multipler Sklerose angewendet)
- Adalimumab (wird zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa angewendet)
- Denosumab (wird zur Behandlung von Osteoporose angewendet)
- Belatacept (wird zur Verhinderung der Abstoßung von Nierentransplantaten angewendet)
- Etanercept (wird zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, psoriatischer Arthritis, Morbus Bechterew und Psoriasis angewendet)
- Kaninchen-Anti-Thymocyten-Globulin (rATG) (wird zur Verhinderung der Abstoßung von Nierentransplantaten angewendet)
- Intravenöses Immunglobulin (IVIg) (wird angewendet, um abnormal niedrige Immunglobulinspiegel im Blut zu erhöhen oder um entzündliche Erkrankungen wie das Guillain-Barré-Syndrom, die Kawasaki-Krankheit und chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie zu behandeln)

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Idefirix während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein.

Es ist nicht bekannt, ob Idefirix in die Muttermilch übergeht. Sie sollten nicht stillen, wenn Sie mit Idefirix behandelt werden.

Idefirix enthält Natrium und Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist Idefirix anzuwenden?

Idefirix wird von einem Arzt mit Erfahrung in der Nierentransplantation verschrieben und ist für die Anwendung in einem Krankenhaus bestimmt. Das Medikament wird durch Infusion in Ihre Vene über einen Zeitraum von etwa 15 Minuten verabreicht.

Eine medizinische Fachkraft wird die richtige Dosis für Sie auf der Grundlage Ihres Gewichts berechnen. Idefirix wird in der Regel als Einzeldosis gegeben, Ihr Arzt kann jedoch beschließen, vor der Transplantation eine zweite Dosis zu geben.

Informationen für medizinische Fachkräfte zur Dosisberechnung, Vorbereitung und Infusion von Idefirix finden Sie am Ende dieser Gebrauchsinformation.

Wenn Sie eine größere Menge von Idefirix erhalten haben, als Sie sollten

Sie werden während und nach der Infusion engmaschig überwacht. Medizinische Fachkräfte werden Sie auf Nebenwirkungen untersuchen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost, Husten, Schwächegefühl oder allgemeines Unwohlsein (sehr häufig – kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Anzeichen einer Infusionsreaktion wie schwerer Ausschlag, Kurzatmigkeit, Hitzegefühl, Hitzewallungen (häufig – kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Muskelschmerzen oder Müdigkeit (Symptome der Myalgie) (häufig – kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Weitere Nebenwirkungen sind:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen: Lungenentzündung (Pneumonie), Blutinfektionen (Sepsis), Infektionen im Bauchraum, Infektionen der oberen Atemwege, Adenovirus-Infektion, Parvovirus-Infektion, Harnwegsinfektion, Influenza, Wundinfektion, postoperative Wundinfektion, Infektion an der Katheter-Einstichstelle
- Transplantatabstoßung (IgG-Antikörper werden versuchen, Ihre Spenderniere abzustößen, und Sie können allgemeine Beschwerden verspüren)
- Hoher oder niedriger Blutdruck (Symptome von niedrigem Blutdruck können Schwindelgefühle und Symptome von hohem Blutdruck können Kopfschmerzen sein)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Schwindel beim Wechsel der Körperposition, z. B. beim Aufstehen
- Kopfschmerzen
- Geplatzte Blutgefäße im Auge
- Vermindertes Sehvermögen
- Erhöhte Herzfrequenz
- Schmerzen an der Infusionsstelle
- Erhöhte Leberenzyme (in Bluttests nachgewiesen)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Idefirix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Idefirix wird in der Krankenhausapotheke aufbewahrt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch nach Rekonstitution und Verdünnung wurde für 24 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen, einschließlich 4 Stunden bei 25 °C während dieses 24-Stunden-Zeitraums.

Verabreichen Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie nach der Rekonstitution Partikel oder Verfärbungen feststellen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Idefirix enthält

- Der Wirkstoff ist Imlifidase. Jede Durchstechflasche enthält 11 mg Imlifidase. Nach Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 10 mg Imlifidase.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Trometamol, Natriumedetat (Ph.Eur.) und Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung). Siehe Abschnitt 2 „Idefirix enthält Natrium und Polysorbat 80“.

Wie Idefirix aussieht und Inhalt der Packung

- Idefirix wird als Durchstechflasche aus Glas geliefert, die ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats) enthält. Das Pulver ist ein weißer gefriergetrockneter Kuchen.
- Die Packung enthält 1 oder 2 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Hansa Biopharma AB
P.O. Box 785
220 07 Lund
Schweden

Hersteller

Biotechnologines farmacijos centras Biotechpharma UAB
Mokslininkų g 4
LT-08412 Vilnius
Litauen

Propharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 59
2316 ZL, Leiden
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**Rekonstitution des Pulvers**

Geben Sie 1,2 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Idefirix-Durchstechflasche und achten Sie darauf, dass das Wasser an die Glaswand und nicht in das Pulver geleitet wird.

Die Durchstechflasche mindestens 30 Sekunden lang leicht schwenken, um das Pulver vollständig aufzulösen. Nicht schütteln, um die Wahrscheinlichkeit der Schaumbildung zu minimieren. Die Durchstechflasche enthält nun 10 mg/ml Imlifidase und es können bis zu 1,1 ml der Lösung entnommen werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis leicht trüb und farblos oder leicht gelb sein. Nicht verwenden, wenn Partikel darin schwimmen oder die Lösung verfärbt ist. Es wird empfohlen, die rekonstituierte Lösung sofort aus der Durchstechflasche in den Infusionsbeutel zu übertragen.

Vorbereitung der Infusionslösung

Geben Sie langsam die richtige Menge der rekonstituierten Imlifidase-Lösung in einen Infusionsbeutel, der 50 ml 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung enthält. Den Infusionsbeutel mehrmals umdrehen, um die Lösung gründlich zu mischen. Der Infusionsbeutel sollte jederzeit vor Licht geschützt werden.

Vor der Anwendung sollte die Infusionslösung visuell auf Partikel oder Verfärbungen untersucht werden. Entsorgen Sie die Lösung, wenn Partikel oder Verfärbungen beobachtet werden.

Anwendung

Die gesamte, vollständig verdünnte Infusion sollte über einen Zeitraum von 15 Minuten über ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien Inline-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße von 0,2 µm) infundiert werden. Am Ende der Infusion wird durch Spülen der intravenösen Leitung mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung sichergestellt, dass der Patient die volle Dosis erhält. Bewahren Sie keine unbenutzte Infusionslösung zur späteren Verwendung auf.