

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Idefirix 11 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 11 mg imlifidaasia, joka on tuotettu *Escherichia coli* -bakteerin soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg imlifidaasia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten)

Kuiva-aine on valkoinen kakku.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Idefirix on tarkoitettu desensitisaatiohoidoksi voimakkaasti immunisoituneille aikuisille munuaisensiirtopotilaille, joiden ristikoesta kuolleen luovuttajan kudoksia vastaan on saatu positiivinen tulos. Idefirix-valmisteen käyttö on syytä varata niille potilaille, joille munuaisensiirtoa ei todennäköisesti voida tehdä nykyisen munuaissiirteiden allokoitintjärjestelmän ja voimakkaasti immunisoituneiden potilaiden priorisointiperiaatteiden mukaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saavat määrätä erikoislääkärit, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja immunisoituneiden munuaisensiirtopotilaiden hoidosta, ja heidän tulee myös valvoa hoitoa.

Imlifidaasi on tarkoitettu ainoastaan sairaalakäyttöön.

Annostus

Annos perustuu potilaan painoon (kg). Suositeltu annos on 0,25 mg/kg kerta-annoksena mieluiten elinsiirtoa edeltävien 24 tunnin aikana. Yksi annos riittää ristikoehen tuloksen muuttamiseen valtaosalla potilaista, mutta toinen annos voidaan antaa tarvittaessa 24 tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta.

Imlifidaasihoidon jälkeen ristikoehen tuloksen muuttuminen positiivisesta negatiiviseksi on varmistettava ennen munuaisensiirtoa (ks. kohta 4.4).

Potilaalle on annettava esilääkityksenä kortikosteroideja ja antihistamiineja infuusioon liittyvien reaktioiden riskin pienentämiseksi elinsiirtokeskuksen käytäntöjen mukaisesti.

Koska hengitystieinfektiot ovat yleisimpiä infektioita potilailla, joilla on hypogammaglobulinemia, vakiohoitoon on lisättävä profylaktinen suun kautta annettava antibioottilääkitys, joka kattaa hengitystieinfektioita aiheuttavat patogeenit, 4 viikon ajaksi (ks. kohta 4.4).

Imlifidaasilla hoidettaville potilaille on annettava lisäksi vakioinduktiohoitona T-soluja poistavia aineita joko B-soluja poistavien aineiden kanssa tai ilman niitä (ks. kohta 5.1). Imlifidaasi ei siis poista immunosuppressiivisen vakiohoidon tarvetta.

Erytispotilasryhmät

Läkkäät potilaat

Tietoa imlifidaasin käytöstä yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa on vähän, mutta sellaista näyttöä ei ole, jonka perusteella annoksen muuttaminen olisi tarpeen näillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Imlifidaasin turvallisuutta ja tehoa keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat

Imlifidaasin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Idefirix on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Koko täysin laimennettu infuusio on annettava 15 minuutin aikana, ja siinä on käytettävä infuusiövälineitä, joihin sisältyy steriili, letkunsisäinen, ei-pyrogeeninen, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 µm). Infuusion antamisen jälkeen suositellaan, että laskimoyhteys huuhdellaan infuusionesteellä. Näin varmistetaan, että potilas saa koko annoksen. Käyttämätöntä infuusioliuosta ei saa säilyttää uudelleenkäyttöä varten.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Meneillään oleva vakava infektio.
- Tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP). Potilailla, joilla on tämä verisairaus, voi olla riski seerumitaudin kehittymisestä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kliinisissä tutkimuksista on ilmoitettu infuusioon liittyviä reaktioita imlifidaasin annon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos potilas saa vakavan allergisen tai anafylaktisen reaktion, imlifidaasihoito on keskeytettävä heti ja asianmukainen hoito aloitettava. Lieviä tai keskivaikeita infuusioon liittyviä reaktioita, joita ilmaantuu imlifidaasihoidon aikana, voidaan hallita keskeyttämällä infuusio ja/tai antamalla lääkevalmisteita, kuten antihistamiineja, antipyreettejä ja kortikosteroideja. Keskeytettyä infuusiota voidaan jatkaa, kun oireet ovat hävinneet.

Infektiot ja niiden ehkäiseminen

Munuaisensiirron yhteydessä kaikenlaiset (bakteeri-, virus- tai sieniperäiset) meneillään olevat vakavat infektiot ovat siirron vasta-aiheita, ja kroonisten infektioiden, kuten hepatiitti B- tai HIV-infektion, on oltava hyvässä hoitotasapainossa. Imlifidaasi vähentää IgG-pitoisuutta tilapäisesti, mikä on otettava huomioon. Hypogammaglobulinemiasta kärsivien potilaiden yleisimmät infektiot ovat hengitystieinfektioita. Yleisen munuaisensiirron yhteydessä infektioiden ehkäisemiseksi annettavan vakiohoidon (*Pneumocystis carinii* -bakteereja, sytomegalovirusta ja suun *candida*-infektioita vastaan) lisäksi kaikille potilaille on siksi määrättävä 4 viikon pituinen suun kautta otettava antibioottiprofylaksi, joka tehoa hengitystieinfektioita aiheuttaviin patogeeneihin. Jos potilaalle ei jostain syystä tehtäisikään munuaisensiirtoa imlifidaasihoidon jälkeen, hengitystieinfektioita aiheuttaviin patogeeneihin tehoava suun kautta otettava antibioottiprofylaksi on silti annettava 4 viikon ajan.

Imlifidaasin ja T-soluja poistavan induktiohoidon käyttö ilman B-soluja poistavia hoitoja tai niiden kanssa voi suurentaa rokotteissa olevien elävien heikennettyjen virusten ja/tai latentin tuberkuloosin uudelleenaktivoitumisen riskiä.

Rokotteet

Koska IgG-pitoisuus pienenee imlifidaasihoidon jälkeen, on olemassa riski, että rokotesuoja on tavallista heikompi enintään 4 viikon ajan imlifidaasihoidon jälkeen.

Vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio

Vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio voi ilmaantua luovuttajaspesifisten vasta-aineiden rebound-ilmion vuoksi. Hoitoa vaativa varhainen vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio kehittyy muita todennäköisemmin niille potilaille, joiden luovuttajaspesifisten vasta-aineiden pitoisuus on erittäin suuri ennen elinsiirtoa. Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla potilailla esiintyi luovuttajaspesifisten vasta-aineiden rebound-ilmio, jossa pitoisuus oli huipussaan 7–21 päivän kuluttua imlifidaasihoidon jälkeen, ja näistä potilaista vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio kehittyi noin 30 prosentille. Kaikki kliinisissä tutkimuksissa vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktion saaneet potilaat hoidettiin menestyksekkäästi tavanmukaisella hoidolla. Luovuttajaspesifisten vasta-aineiden uudelleen ilmaantuminen ja vasta-ainevälitteisen hyljintäreaktion suurentunut riski voimakkaasti immunisoituneilla potilailla edellyttää lääkäriltä aikaisempaa kokemusta immunisoituneiden potilaiden hoidosta sekä resursseja ja valmiutta diagnosoida ja hoitaa akuutteja vasta-ainevälitteisiä hyljintäreaktioita kliinisen vakiokäytännön mukaisesti. Potilaiden hoitoon tulee sisältyä HLA-vasta-aineiden sekä seerumin tai plasman kreatiniinipitoisuuden tiivis seuranta, ja sairaalassa on oltava valmius tehdä biopsioita, jos vasta-ainevälitteistä hyljintäreaktiota epäillään.

Potilaat, joilla T-solujen komplementtivälitteistä solutuhoa (CDC) mittaavan ristikokeen tulos on positiivinen

Potilaista, joilla T-solujen komplementtivälitteistä solutuhoa (CDC) mittaavan ristikokeen tulos on vahvistettu positiiviseksi ennen imlifidaasihoitoa, on hyvin vähän kokemusta (ks. kohta 5.1).

Immunogeenisuus

Imlifidaasin lääkevasta-aineiden mahdollisen vaikutuksen 24 tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta annetun toisen imlifidaasiannoksen tehoon ja turvallisuuteen odotetaan olevan vähäinen, koska näiden vasta-aineiden tuotanto ensimmäisen annoksen jälkeen ei ole vielä alkanut.

Ristikokeen tuloksen muuttumisen vahvistaminen

Ristikokeen tuloksen muuttuminen positiivisesta negatiiviseksi on vahvistettava jokaisessa sairaalassa sairaalan vakiokäytännön mukaisesti. Jos käytetään komplementtivälitteisen solutuhon ristikoeita (CDCXM), seuraavat seikat on otettava huomioon, jotta vältetään virheellisesti positiiviset tulokset:

IgM on inaktivoitava, jotta voidaan arvioida nimenomaan IgG:n sytotoksista kapasiteettia. Antihumaaniglobuliinia (AHG:ta) edellyttävän vaiheen käyttöä on vältettävä. Jos sitä käytetään, on varmistettava, että AHG kohdistuu IgG:n Fc-osaan eikä Fab-osaan. Jos AHG kohdistuu Fab-osaan, CDCXM-kokeesta ei saada oikeaa tulosta imlifidaasilla hoidetun potilaan kohdalla.

Vasta-ainepohjaiset lääkkeaineet

Imlifidaasi on kysteiiniproteaasi, joka pilkkoo IgG:tä spesifisti. Näin ollen IgG-pohjaiset lääkevalmisteet voivat inaktivoitua, jos niitä annetaan samaan aikaan imlifidaasin kanssa. Vasta-ainepohjaisia lääkkeaineita, joita imlifidaasi pilkkoo, ovat esimerkiksi basiliksimabi, rituksimabi, alemtutsumabi, adalimumabi, denosumabi, belatasepti, etanersepti, kanista peräisin oleva antitymosyyttiglobuliini (rATG) ja laskimoon annettava immunoglobuliini (IVIg) (ks. kohdasta 4.5 suositellut varoajat, joiden on kuluttava imlifidaasin ja vasta-ainepohjaisten lääkkeaineiden antamisen välillä).

Laskimoon annettava immunoglobuliini voi sisältää imlifidaasia neutraloivia vasta-aineita, jotka voivat inaktivoita imlifidaasin, jos laskimoon annettava immunoglobuliini annetaan ennen imlifidaasia (ks. kohta 4.5).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imlifidaasi pilkkoo IgG:tä spesifisti; lajikohtainen spesifisyys johtaa siihen, että ihmisen ja kanin IgG:n kaikki alaluokat hajoavat. Näin ollen ihmisen tai kanin IgG:hen pohjautuvat lääkevalmisteet voivat inaktivoitua, jos niitä annetaan samaan aikaan imlifidaasin kanssa. Vasta-ainepohjaisia lääkkeaineita, joita imlifidaasi pilkkoo, ovat esimerkiksi basiliksimabi, rituksimabi, alemtutsumabi, adalimumabi, denosumabi, belatasepti, etanersepti, kanista peräisin oleva antitymosyyttiglobuliini (rATG) ja laskimoon annettava immunoglobuliini.

Imlifidaasi ei hajota hevosesta peräisin olevaa antitymosyyttiglobuliinia, eikä sen ja imlifidaasin samanaikaisessa antamisessa tarvitse noudattaa varoajoja. Suositellulla annoksella imlifidaasi ei pilko ekulitsumabia.

Taulukko 1 Suositellut varoajat vasta-ainepohjaisten lääkkeaineiden ja imlifidaasin antamisen välillä

Lääkeaine	Suosittelut varoaika imlifidaasin (annos 0,25 mg/kg) antamisen jälkeen
Hevosesta peräisin oleva antitymosyyttiglobuliini, ekulitsumabi	Varoaikaa ei tarvita (voidaan antaa yhtä aikaa imlifidaasin kanssa)
Laskimoon annettava immunoglobuliini	12 tuntia
Alemtutsumabi, adalimumabi, basiliksimabi, denosumabi, etanersepti, rituksimabi	4 päivää
Kanista peräisin oleva antitymosyyttiglobuliini (rATG), belatasepti	1 viikko

Laskimoon annettava immunoglobuliini saattaa myös sisältää imlifidaasia neutraloivia vasta-aineita, jotka voivat inaktivoita imlifidaasin, jos laskimoon annettava immunoglobuliini annetaan ennen imlifidaasia. Laskimoon annettavan immunoglobuliinin puoliintumisaika (3–4 viikkoa) on otettava huomioon, ennen kuin sillä hoidetuille potilaille annetaan imlifidaasia. Kliinisissä tutkimuksissa laskimoon annettavaa immunoglobuliinia ei annettu neljään viikkoon ennen imlifidaasi-infuusiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja imlifidaasin käytöstä raskaana oleville naisille, koska raskaus on munuaisensiirron vasta-aihe.

Kaneilla tehdyissä tutkimuksissa imlifidaasin ei ole havaittu aiheuttavan suoria tai epäsuoria alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Idefirix käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö imlifidaasi ihmisen rintamaitoon. Imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

Rintaruokinta on lopetettava ennen Idefirix altistumista.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen liittyviä tutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa olivat keuhkokuume (5,6 %) ja verenmyrkytys (3,7 %). Yleisimmät haittavaikutukset olivat infektiot (16,7 %) (mukaan luettuina keuhkokuume (5,6 %), virtsatieinfektio (5,6 %) ja verenmyrkytys (3,7 %)), infuusiokohdan kipu (3,7 %), infuusion liittyvät reaktiot (3,7 %), alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen (3,7 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen (3,7 %), lihaskipu (3,7 %), päänsärky (3,7 %) ja kasvojen punoitus (3,7 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset havaittiin kliinisissä tutkimuksissa (N = 54).

Haittavaikutukset esitetään luokiteltuna MedDRA:n elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2 Haittavaikutukset

MedDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutus Yleisyys	
	Hyvin yleinen	Yleinen
Infektiot	Bakteeri- ja virusinfektio	Suolistoinfektio Adenovirusinfektio Katetrointikohdan infektio Infektio Influenssa Parvovirusinfektio Keuhkokuume Leikkauksen jälkeinen haavainfektio Verenmyrkytys Ylempien hengitysteiden infektio Virtsatieinfektio Haavainfektio
Veri ja imukudos		Anemia
Immuunijärjestelmä		Siirteen hyljintäreaktio
Hermosto		Asentohuimaus Päänsärky
Silmät		Kovakalvon verenvuoto Näkökyvyn heikkeneminen
Sydän		Sinustakykardia
Verisuonisto		Kasvojen punoitus Hypertensio Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuumotus Infuusiokohdan kipu
Tutkimukset		Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvon suureneminen Aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvon suureneminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Infuusioon liittyvät reaktiot

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa 16,7 prosenttia potilaista sai infektion. Yhdeksän infektiota oli vakavia, ja niiden arvioitiin liittyvän kliinisissä tutkimuksissa annettuun imlifidaasiin. Näistä infektiosta viisi alkoi 30 päivän kuluessa imlifidaasihoidosta. Yhdeksästä imlifidaasiin liittyvästä infektiosta kahdeksan kesti alle 30 päivää. Vakavien tai vaikeiden infektioiden ilmaantuvuus ja kulku (sekä tartunnanaiheuttajat) eivät poikenneet munuaisensiirtopotilailla yleisesti havaituista (ks. kohta 4.4).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita, joita olivat esimerkiksi hengenahdistus ja kasvojen punoitus, ilmoitettiin 5,6 prosentilla potilaista. Yhdellä potilaalla imlifidaasi-infuusio oli keskeytettävä tällaisen reaktion vuoksi, eikä munuaisensiirtoa voitu tehdä. Yhtä lievää ihottumatapausta lukuun ottamatta kaikki infuusioon liittyvät reaktiot alkoivat imlifidaasi-infuusion antopäivänä ja hävisivät 90 minuutin kuluessa (ks. kohta 4.4).

Lihaskipu

Kliinisissä tutkimuksissa kahdella potilaalla (3,7 %) ilmoitettiin olleen lihaskipua. Toisella potilaista lihaskipu oli kovaa, mutta lihasvaurioita ei kuitenkaan havaittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremmista annoksista ei ole kokemusta. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tiiviisti, ja häntä on hoidettava oireenmukaisesti.

Varsinaista vastalääkettä ei ole, mutta IgG:n puutos voidaan korjata laskimoon annettavalla immunoglobuliinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA41.

Vaikutusmekanismi

Imlifidaasi on kysteiini-proteaaasi, jota saadaan *Streptococcus pyogenes* -bakteerin immunoglobuliini G:tä (IgG:tä) hajottavasta entsyymistä. Se pilkkoo kaikkia ihmisen IgG:n alaluokkien raskaita ketjuja, mutta ei muita immunoglobuliineja. IgG:n pilkkoutuminen johtaa Fc-välitteisten efektoritoimintojen eliminoitumiseen. Tämä koskee myös komplementtivälitteistä solutuhoa (CDC) ja vasta-aineesta riippuvaista soluvälitteistä solutuhoa (ADCC). Pilkkomalla kaiken IgG:n imlifidaasi pienentää luovuttajaspesifisten vasta-aineiden pitoisuutta ja mahdollistaa näin munuaisensiirron.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että IgG pilkkoutuu muutaman tunnin kuluessa siitä, kun imlifidaasia on annettu 0,25 mg/kg. Plasman IgG-pitoisuuden varhaista suurenemista, joka johtuu pilkkoutumattoman IgG:n takaisinvirtauksesta ekstravaskulaarisesta tilasta, ei ole havaittu. Tämä viittaa siihen, että imlifidaasi pilkkoo plasman IgG:n lisäksi koko IgG-poolin mukaan lukien ekstravaskulaarisen IgG:n. Endogeenisen IgG:n palautuminen alkaa 1–2 viikkoa imlifidaasin antamisen jälkeen ja jatkuu seuraavien viikkojen aikana.

On syytä huomata, että turbidometria-/nefelometriamenetelmät, joita sairaaloissa käytetään yleisesti kokonais-IgG:n määrittämiseen, eivät erottele imlifidaasihoidon jälkeen syntyviä IgG:n eri fragmentteja, eikä niitä voida sen takia käyttää hoitovaikutuksen arvioinnissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kolmessa 6 kuukauden pituisessa avoimessa, yhden hoitoryhmän sisältävässä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin imlifidaasin annostusta, tehoa ja turvallisuutta munuaisensiirtoa edeltävänä hoitona luovuttajaspesifien IgG-vasta-aineiden pitoisuuden vähentämiseksi ja voimakkaasti immunisoituneiden elinsiirtokandidaattien munuaisensiirron mahdollistamiseksi. Munuaisensiirto tehtiin 46 potilaalle, jotka olivat iältään 20–73-vuotiaita. Kaikilla oli diagnosoitu loppuvaiheen munuaissairaus ja kaikki kävivät dialyysissä. Naisia potilaista oli 21 (46 %) ja miehiä 25 (54 %). Kaikki potilaat olivat immunisoituneita; 41 potilasta (89 %) oli voimakkaasti immunisoituneita (cPRA \geq 80 %), ja näistä potilaista 33:lla (72 %) cPRA-arvo oli \geq 95 prosenttia. Kaikilla niillä potilailla, joiden ristikokeen tulos oli positiivinen ennen imlifidaasihoitoa, tulos muuttui negatiiviseksi 24 tunnin kuluessa. Farmakokineettinen ja farmakodynaaminen mallintaminen osoitti, että 2 tunnin kuluttua siitä, kun potilaalle oli annettu 0,25 mg imlifidaasia painokiloa kohti, ristikokeen tulos todennäköisesti muuttuu negatiiviseksi 96 prosentilla potilaista, ja 6 tunnin kuluttua tulos muuttuu todennäköisesti negatiiviseksi vähintään 99,5 prosentilla potilaista. Kaikki 46 potilasta olivat elossa 6 kuukauden aikapisteessä, ja munuaissiirre toimi 93 prosentilla potilaista. Munuaisten toiminta oli palannut munuaisensiirtopotilaille odotetulle tasolle: estimoitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli 90 prosentilla potilaista > 30 ml/min/1,73 m² 6 kuukauden kuluttua siirrosta.

Tutkimuksessa 03 arvioitiin imlifidaasin turvallisuutta ja tehoa eri annostusten yhteydessä ennen loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsiville potilaille tehtyä munuaisensiirtoa. Kymmenelle potilaalle annettiin imlifidaasia joko 0,25 mg/kg:n kerta-annos (n = 5) tai 0,5 mg/kg:n kerta-annos (n = 5), minkä jälkeen heille tehtiin munuaisensiirto. Ennen imlifidaasihoitoa seitsemän potilasta oli luovuttajaspesifien vasta-aineiden osalta positiivisia ja kuudella potilaalla ristikokeen tulos oli positiivinen. Hoidon jälkeen luovuttajaspesifien vasta-aineiden pitoisuus pieneni kaikilla seitsemällä potilaalla ja kaikki ristikokeen positiiviset tulokset muuttuivat negatiivisiksi. Kaikille 10 potilaalle voitiin tehdä munuaisensiirto, ja kaikilla heistä oli toimiva munuainen 6 kuukauden kuluttua siirrosta. Kymmenestä potilaasta kahdeksalla estimoitu glomerulusten suodatusnopeus oli > 30 ml/min/1,73 m². Potilaat saivat immunosuppressiivista hoitoa, johon sisältyi kortikosteroideja, kalsineuriinin estäjää, mykofenolaattimofetiiliä ja laskimoon annettavaa immunoglobuliinia. Kolmelle potilaalle kehittyi vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio tutkimuksen aikana, mutta kenelläkään heistä se ei johtanut siirteen menettämiseen.

Tutkimuksessa 04 arvioitiin imlifidaasin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla HLA-vasta-aineiden pitoisuus oli hyvin suuri. Tutkimukseen otettiin 17 potilasta, ja heille annettiin imlifidaasia 0,24 mg/kg:n kerta-annos. Ennen imlifidaasihoitoa 15 potilasta (88 %) oli luovuttajaspesifien vasta-aineiden osalta positiivisia ja 14 potilaalla (82 %) ristikokeen tulos oli positiivinen. Luovuttajaspesifien vasta-aineiden pitoisuus pieneni munuaisensiirron kannalta hyväksyttävälle tasolle kaikilla potilailla, ja kaikille potilaille tehtiin munuaisensiirto muutaman tunnin kuluttua imlifidaasihoidosta. Kuuden kuukauden kuluttua siirrosta 16 potilaalla 17:stä oli toimiva munuainen ja 15 potilaalla (94 %) estimoitu glomerulusten suodatusnopeus oli > 30 ml/min/1,73 m². Kahdelle potilaalle kehittyi vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio, mutta kummallakaan heistä se ei johtanut siirteen menettämiseen. Potilaat saivat immunosuppressiivista hoitoa, johon sisältyi kortikosteroideja, kalsineuriinin estäjää, mykofenolaattimofetiiliä, alemtutsumabia ja laskimoon annettavaa immunoglobuliinia.

Tutkimuksessa 06 arvioitiin imlifidaasin tehoa ja turvallisuutta luovuttajaspesifien vasta-aineiden poistamisessa ja ristikokeen positiivisen tuloksen muuttamisessa negatiiviseksi voimakkaasti immunisoituneilla potilailla, jotta munuaisensiirto voitaisiin tehdä. Kaikki tutkimukseen valitut potilaat olivat munuaisensiirtojonossa, ja heillä oli todettu positiivinen tulos ristikokeesta mahdollisen luovuttajan kudoksiin nähden ennen tutkimukseen mukaan ottamista (kahdella potilaalla oli vahvistettu myös positiivinen tulos T-solujen komplementtivälitteistä solutuhoa koskevasta ristikokeesta). Kahdeksantoista potilasta sai täyden 0,25 mg/kg:n annoksen imlifidaasia. Näistä potilaista kolme sai kaksi annosta, joiden välissä oli 12–13 tuntia. IgG pilkkoutui ja ristikokeen positiivinen tulos muuttui negatiiviseksi kaikilla potilailla. Analysoiduista potilaista 57 prosentilla ristikokeen tulos muuttui 2 tunnin kuluessa ja 82 prosentilla 6 tunnin kuluessa. Kaikille potilaille

voitiin tehdä munuaisensiirto, ja 16 potilaalla (89 %) oli toimiva munuainen 6 kuukauden kuluttua siirrosta (myös niillä kahdella potilaalla, joilla oli vahvistettu positiivinen tulos T-solujen komplementtivälitteistä solutuhoa koskevasta ristikoikeesta). Viidellätoista potilaalla (94 %) estimoitu glomerulusten suodatusnopeus oli $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Potilaat saivat immunosuppressiivista hoitoa, johon sisältyi kortikosteroideja, kalsineuriinin estäjää, mykofenolaattimofetiiliä, rituksimabia, laskimoon annettavaa immunoglobuliinia ja alemtutsumabia tai hevosesta peräisin olevaa antitymosyyttiglobuliinia. Seitsemälle potilaalle kehittyi aktiivinen vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio ja yhdelle potilaalle subkliininen vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio, mutta yhdelläkään heistä se ei johtanut siirteiden menettämiseen.

Läkkäät potilaat

Kolme vähintään 65-vuotiasta potilasta on saanut imlifidaasia ennen munuaisensiirtoa kliinisissä tutkimuksissa. Näiden potilaiden osalta turvallisuutta ja tehoa koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset tutkimuksen kokonaispopulaatiosta saatuihin tuloksiin nähden, kun niitä arvioitiin potilaiden elossaolon, siirteiden toiminnan, munuaisten toiminnan ja akuutin hyljinnän perusteella.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset imlifidaasin käytöstä munuaisensiirron yhteydessä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imlifidaasin farmakokinetiikka oli samankaltainen terveillä tutkimushenkilöillä ja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus. Imlifidaasialtistus suureni annosvasteisesti yhden 15 minuutin pituisen laskimoinfuusion jälkeen, kun annos oli 0,12–0,50 mg painokiloa kohti.

Imlifidaasin enimmäispitoisuus (C_{\max}) saavutettiin heti infuusion päätyttyä tai pian sen jälkeen, ja se oli keskimäärin 5,8 (4,2–8,9) $\mu\text{g/ml}$, kun annos oli ollut 0,25 mg/kg. Imlifidaasin eliminaatiossa oli ensin jakautumisvaihe, jolloin keskimääräinen puoliintumisaika oli 1,8 (0,6–3,6) tuntia, ja sen jälkeen hitaampi eliminaatiovaihe, jolloin keskimääräinen puoliintumisaika oli 89 (60–238) tuntia.

Eliminaatiovaiheen aikainen keskimääräinen puhdistuma oli 1,8 (0,6–7,9) ml/h/kg ja jakautumistilavuus (V_z) 0,20 (0,06–0,55) l/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien kaneilla ja koirilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten ja kaneilla tehdyn alkion ja sikiön kehitystä koskevan konventionaalisen tutkimuksen tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Imlifidaasin lääkevasta-aineiden nopean kehittymisen ja runsauden sekä siihen liittyvän toistuvaan antoon liittyvän toksisuuden vuoksi hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä koskevaa tutkimusta ei pidetty toteutuskelpoisena. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu lisääntymiselimiin kohdistuvaa toksisuutta, mutta imlifidaasin mahdollista vaikutusta urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin ei ole selvitetty perusteellisesti. Tutkimuksia pre- tai postnataalisesta toksisuudesta ei ole tehty. Genotoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty, koska vaikuttava aine on proteiini, ja on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi suoraan DNA:han tai muuhun kromosomiainekseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Polysorbaatti 80
Trometamoli
Dinatriumedetaattidihydraatti
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa toisten lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

18 kuukautta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettu liuos on siirrettävä injektio pullosta infuusiopussiin välittömästi.

Laimentamisen jälkeen

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja 4 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamisessa ja laimentamisessa käytettävä menetelmä sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Liuos on säilytettävä valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Idefirix toimitetaan injektio pullossa (tyypin I lasia), jossa on korkki (bromobutyylimumia) ja repäisysinetti (alumiinia).

Pakkauskoot: 1 injektio pullo tai 2 x 1 injektio pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aineen saattaminen käyttökuntoon

Injektoi Idefirix-injektiopulloon 1,2 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä. Ohjaa vesi injektiopullon seinämään, ei siis kuiva-aineeseen.

Pyörittele injektiopulloa varovasti vähintään 30 sekuntia, jotta kuiva-aine liukenee kokonaan. Älä ravista injektiopulloa, jotta injektiopulloon ei muodostuisi vaahtoa. Injektiopullo sisältää nyt 10 mg/ml imlifidaasia, ja siitä voidaan ottaa enintään 1,1 ml liuosta.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole väritöntä. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on suositeltavaa siirtää infuusiopussiin välittömästi.

Infusionesteen valmistaminen

Lisää hitaasti oikea määrä käyttökuntoon saatettua imlifidaasiliuosta infuusiopussiin, jossa on 50 ml natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusionestettä. Käännä infuusiopussi ylösalaisin useita kertoja, jotta liuos sekoittuu hyvin. Infuusiopussi on suojattava valolta. Käytössä on oltava infuusiövälaineet, joissa on steriili, letkunsisäinen, ei-pyrogeeninen, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 µm). Lisätietoja antotavasta on kohdassa 4.2.

Ennen käyttöä infusioneste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten tai värinmuutoksen varalta. Hävitä liuos, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos se ei ole väritöntä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. elokuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. heinäkuu 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Biotechnologines farmacijos centras Biotechpharma UAB
Mokslininku street 4
LT-08412 Vilnius
Liettua

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Biotechnologines farmacijos centras Biotechpharma UAB
Mokslininku street 4
LT-08412 Vilnius
Liettua

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): tutkimus, jossa jatketaan munuaissiirteiden pitkän aikavälin toiminnan tutkimista potilailla, joille on tehty munuaisensiirto Idefirix-valmisteen antamisen jälkeen. Myyntiluvan haltijan on tehtävä prospektiivinen, 5 vuoden pituinen, havainnoiva seurantatutkimus ja toimitettava sen tulokset.	Joulukuu 2030

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan vahvistaa Idefirix-valmisteen pitkäaikainen teho voimakkaasti immunisoituneilla aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, joilla ristikokeen tulos kuolleen luovuttajan kudoksiin nähden oli positiivinen, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset prospektiivisesta, havainnoivasta, pitkäaikaisesta seurantatutkimuksesta, jossa arvioidaan siirteiden toimintaa pitkällä aikavälillä potilailla, joita hoidettiin imlifidaasilla ennen munuaisensiirtoa.	Joulukuu 2023
Jotta voidaan vahvistaa Idefirix-valmisteen pitkäaikainen teho ja turvallisuus voimakkaasti immunisoituneilla aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, joilla ristikokeen tulos kuolleen luovuttajan kudoksiin nähden oli positiivinen, myyntiluvan haltijan on tehtävä kontrolloitu, avoin myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tutkimus, jossa tutkitaan munuaissiirteiden toimintaa vuoden kuluttua munuaisensiirtopotilailla, joilla ristikokeen tulos kuolleen luovuttajan kudoksiin nähden oli positiivinen imlifidaasilla annetun desensitisaatiohoidon jälkeen, ja toimitettava tämän tutkimuksen tulokset.	Joulukuu 2025

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Idefirix 11 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
imlifidaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 11 mg imlifidaasia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra välikonsentraattia sisältää 10 mg imlifidaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, polysorbaatti 80, trometamoli, dinatriumedetaattidihydraatti ja kloorivetyhappo.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo

2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttökuntoon saattamista ja käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Idefirix 11 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
imlifidaasi
i.v.

2. ANTOTAPA

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

11 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Idefirix 11 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos imlifidaasi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Idefirix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Idefirix-valmistetta
3. Miten Idefirix-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Idefirix-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Idefirix on ja mihin sitä käytetään

Idefirix-valmisteen vaikuttava aine on imlifidaasi, joka kuuluu immunosuppressantit-nimiseen lääkeryhmään. Sitä annetaan sinulle ennen munuaisensiirtoa, jotta immuunijärjestelmä (oman kehoosi puolustusjärjestelmä) ei hylkisi luovutettua munuaista.

Idefirix vaikuttaa pilkkomalla erästä elimistössä tavattavaa vasta-ainetta nimeltä immunoglobuliini G (IgG), joka osallistuu vieraiden tai haitallisten aineiden tuhoamiseen.

Imlifidaasi on proteiini, jota saadaan *Streptococcus pyogenes* -nimisestä bakteerista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Idefirix-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Idefirix-valmistetta

- jos olet allerginen imlifidaasille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea infektio
- jos sinulla on tromboottinen trombosytopeeninen purppura -niminen verisairaus, jossa kehon pieniin verisuoniin muodostuu verihyytymiä.

Varoitukset ja varotoimet

Infuusioon liittyvät reaktiot

Idefirix sisältää proteiinia, ja se voi aiheuttaa joillekin ihmisille allergisia reaktioita. Saat lääkkeitä, joilla pienennetään allergisen reaktion riskiä. Jos sinulla ilmenee allergisen reaktion oireita, kuten vaikeaa ihottumaa, hengenahdistusta, kuumotusta tai kasvojen punoitusta infuusion (”tiputuksen”) aikana, infuusiota voidaan joutua hidastamaan tai se voidaan joutua keskeyttämään. Kun nämä oireet häviävät tai lievenevät, infuusiota voidaan jatkaa.

Infektiot

IgG:llä on tärkeä tehtävä infektioilta suojaamisessa. Koska Idefirix hajottaa IgG:tä, saat antibiootteja infektioiden riskin pienentämiseksi.

Vasta-ainevälitteinen reaktio

Kehosi tuottaa uusia IgG-vasta-aineita, jotka voivat hyökätä siirrettyä munuaista vastaan (hyljintäreaktio). Lääkäri seuraa sinua huolellisesti, ja saat lääkkeitä, joilla pienennetään hyljintäriskiä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Idefirix

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Idefirix saattaa vaikuttaa joidenkin lääkkeiden toimintatapaan, ja niiden annosta voidaan joutua muuttamaan.

Koska Idefirix hajottaa IgG:tä, IgG-pohjaiset lääkkeet eivät välttämättä tehoa, jos niitä annetaan samaan aikaan kuin Idefirix-valmistetta. Tämä koskee seuraavia lääkkeitä:

- basiliksimabi (käytetään hyljinnänestolääkkeenä munuaisensiirron yhteydessä)
- rituksimabi (käytetään esimerkiksi non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfosyyttisen leukemian kaltaisten syöpien hoidossa sekä nivelreuman kaltaisten tulehdussairauksien hoidossa)
- alemtutsumabi (käytetään MS-taudin erään muodon hoidossa)
- adalimumabi (käytetään tulehdussairauksien, kuten nivelreuman, selkärankareuman, psoriaasin, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen, hoidossa)
- denosumabi (käytetään osteoporoosin hoidossa)
- belatasepti (käytetään hyljinnänestolääkkeenä munuaisensiirron yhteydessä)
- etanersepti (käytetään tulehdussairauksien, kuten nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman ja psoriaasin, hoidossa)
- kanista peräisin oleva antitymosyyttiglobuliini (rATG) (käytetään hyljinnänestolääkkeenä munuaisensiirron yhteydessä)
- laskimoon annettava immunoglobuliini (IVIg) (käytetään veren epätavallisen pienen immunoglobuliinipitoisuuden suurentamiseen tai Guillain-Barrén oireyhtymän, Kawasakin taudin ja kroonisen tulehduksellisen demyelinoivan polyneuropatian kaltaisten tulehdussairauksien hoidossa).

Raskaus ja imetys

Idefirix-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Kerro lääkärille, jos epäilet olevasi raskaana.

Ei tiedetä, erittyykö Idefirix rintamaitoon. Älä imetä, jos sinua hoidetaan Idefirix-valmisteella.

Idefirix sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten Idefirix-valmistetta käytetään

Idefirix-valmistetta määrää lääkäri, jolla on kokemusta munuaisensiirroista, ja sitä käytetään vain sairaalassa. Lääke annetaan noin 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Terveystieteiden ammattilainen laskee oikean annoksen painosi perusteella. Idefirix-valmistetta annetaan yleensä vain kerta-annos, mutta lääkäri voi päättää antaa tarvittaessa toisen annoksen ennen munuaisensiirtoa.

Tämän pakkausselosteen lopussa on terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tietoa annoksen laskemisesta sekä Idefirix-valmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta infuusiona.

Jos saat enemmän Idefirix-valmistetta kuin sinun pitäisi

Sinua tarkkaillaan huolellisesti infuusion aikana ja sen jälkeen. Terveydenhuollon ammattilainen seuraa sinua mahdollisten haittavaikutusten varalta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset mitä tahansa seuraavista:

- Infektion merkkejä, joita ovat esimerkiksi kuume, vilunväristykset, yskä, heikotus tai yleinen huonovointisuus (hyvin yleisiä – voi aiheutua useammalle kuin yhdelle kymmenestä potilaasta).
- Infuusioon liittyvän reaktion merkkejä, joita ovat esimerkiksi vaikea ihottuma, hengenahdistus, kuumotus, kasvojen punoitus (yleisiä – voi aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä).
- Lihaskipua tai väsymystä (myalgian oireita) (yleisiä – voi aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä).

Muita haittavaikutuksia ovat seuraavat:

Yleiset (voi aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä):

- Infektiot: keuhkoinfektio (keuhkokuume), veren infektiot (verenmyrkytys), suolistoinfektio, ylempien hengitysteiden infektio, adenovirusinfektio, parvovirusinfektio, virtsatieinfektio, influenssa, haavainfektio, leikkauksen jälkeinen haavainfektio, katetrointikohdan infektio
- Siirteen hyljintäreaktio (IgG-vasta-aineet yrittävät hylkiä luovutettua munuaista, ja voit tuntea yleistä huonovointisuutta)
- Korkea tai matala verenpaine (matalan verenpaineen oireena voi olla huimaus ja korkean verenpaineen oireena voi olla päänsärky)
- Punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- Asentohuimaus, esimerkiksi seisomaan noustessa
- Päänsärky
- Verisuonen katkeaminen silmässä
- Näön heikentyminen
- Sydämensykkeen nopeutuminen
- Infuusiokohdan kipu
- Maksasentsyymiarvojen suureneminen (todetaan verikokeissa)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Idefirix-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Idefirix-valmistetta säilytetään sairaala-apteekissa.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja 4 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole väritöntä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Idefirix sisältää

- Vaikuttava aine on imlifidaasi. Yksi injektiopullo sisältää 11 mg imlifidaasia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra välikonsentraattia sisältää 10 mg imlifidaasia.
- Muut aineet ovat mannitoli, polysorbaatti 80, trometamoli, dinatriumedetaattidihydraatti ja kloorivetyhappo (pH:n säätöön). Ks. kohta 2 ”Idefirix sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Idefirix toimitetaan lasisessa injektiopullossa, joka sisältää kuiva-aineen välikonsentraatiksi infuusionestettä varten (kuiva-aine välikonsentraattia varten). Kuiva-aine on valkoinen kylmäkuivattu kakku.
- Pakkauksissa on yksi tai kaksi injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

Hansa Biopharma AB
PL 785
220 07 Lund
Ruotsi

Valmistaja

Biotechnologines farmacijos centras Biotechpharma UAB
Mokslininku street 4
LT-08412 Vilnius
Liettua

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Kuiva-aineen saattaminen käyttökuntoon

Injektoi Idefirix-injektiopulloon 1,2 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Ohjaa vesi injektiopullon seinämään, ei siis kuiva-aineeseen.

Pyörittele injektiopulloa varovasti vähintään 30 sekuntia, jotta kuiva-aine liukenee kokonaan. Älä ravista injektiopulloa, jotta injektiopulloon ei muodostuisi vaahtoa. Injektiopullo sisältää nyt 10 mg/ml imlifidaasia, ja siitä voidaan ottaa enintään 1,1 ml liuosta.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole väritöntä. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on suositeltavaa siirtää infuusiopussiin välittömästi.

Infuusionesteen valmistaminen

Lisää hitaasti oikea määrä käyttökuntoon saatettua imlifidaasiliuosta infuusiopussiin, jossa on 50 ml natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä. Käännä infuusiopussi ylösalaisin useita kertoja, jotta liuos sekoittuu hyvin. Infuusiopussi on suojattava valolta.

Ennen käyttöä infuusioneste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten tai värinmuutoksen varalta. Hävitä liuos, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos se ei ole väritöntä.

Antaminen

Koko täysin laimennettu infuusio on annettava 15 minuutin aikana infuusiovälineillä, joihin sisältyy steriili, letkunsisäinen, ei-pyrogeeninen, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 µm). Infuusion päätteeksi laskimoyhteys tulee huuhdella 0,9-prosenttista natriumkloridia (9 mg/ml) sisältävällä infuusionesteellä, jotta potilas saa varmasti koko annoksen. Älä säilytä mahdollisesti käyttämättä jäänyttä infuusionestettä myöhempää käyttöä varten.