

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.

Käyttövalmiiksi 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. Idefirixin käyttö on syytä varata niille potilaille, joille munuaisensiirtoa ei todennäköisesti voitaisi tehdä nykyisen munuaissirteiden allokointijärjestelmän ja voimakkaasti immunisoituneiden potilaiden priorisointiperiaatteiden mukaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saavat määrätä erikoislääkärit, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja voimakkaasti 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 antibioottilääkitys, joka kattaa hengitystieinfektioita aiheuttavat patogeenit, neljän viikon ajaksi (ks. kohta 4.4).

Imlifidaasilla hoidetuille 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.

Erityispotilasryhmät

Vanhuks

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 keskivaikeasta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat

Imlifidaasin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

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

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden käyttövalmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta ennen sen antamista.

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

Kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu infuusioon liittyviä reaktioita imlifidaasin annon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, imlifidaasihoito on keskeytettävä heti ja asianmukainen ensiapuhoito on aloitettava. Lieviä tai keskivaikeita infuusioon liittyviä reaktioita, joita ilmaantuu imlifidaasihoiton aikana, voidaan hallita keskeyttämällä infuusio ja/tai antamalla reaktioita hillitseviä lääkkeitä, kuten antihistamiineja, antipyreettejä ja kortikosteroideja. Keskeytettyä infuusiota voidaan jatkaa, kun oireet ovat hävinneet.

Infektio ja sen ehkäiseminen

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

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 neljän 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 luovuttajaspesifisten vasta-aineiden pitoisuus oli huipussaan 7–21 päivän kuluttua imlifidaasihoidon jälkeen, ja näistä potilaista vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio kehittyi noin 30 prosentille. Kliinisissä tutkimuksissa hyljintäreaktio voitiin menestyksekkäästi hallita tavanmukaisella hoidolla kaikilla potilailla, joille kehittyi vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio. Luovuttajaspesifisten vasta-aineiden ilmaantuminen uudelleen 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 sen vakiokäytännön mukaisesti. Jos käytetään komplementtivälitteisen solutuhon ristikoetta (CDCXM), seuraavat seikat on otettava huomioon, jotta vältetään virheellisesti positiiviset tulokset:

IgM on inaktivoitava, jotta voitaisiin arvioida nimenomaan IgG:n sytotoksista kapasiteettia. Antihumaaniglobuliinia (AHG:ta) edellyttävän vaiheen käyttöä tulisi välttää. 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, ja ne voivat inaktivoida 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 aikavälit vasta-ainepohjaisten lääkkeaineiden ja imlifidaasin antamisen välillä

Lääkeaine	Suosittelut aikavälit imlifidaasin (annos 0,25 mg/kg) antamisen jälkeen
Hevosesta peräisin oleva antitymosyyttiglobuliini, ekulitsumabi	Aikaväliä 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

Toisaalta laskimoon annettava immunoglobuliini saattaa sisältää imlifidaasia neutraloivia vasta-aineita, jotka voivat inaktivoida 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

Imlifidaasin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja, 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).

Varotoimenä imlifidaasin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö imlifidaasi ihmisen rintamaitoon. Imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

Imetys on lopetettava ennen imlifidaasille 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 %), infuusioon 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 MedDRAn 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 arviointiin).

Taulukko Haittavaikutukset
2

MedDRAn elinjärjestelmä	Haittavaikutus Yleisyys	
	Hyvin yleinen	Yleinen
Infektiot	Bakteeri- ja virusinfektio	Suolistoinfektio Adenovirusinfektio Katetrointikohdan infektio Infektio Influenssa Parvovirusinfektio Keuhkokuume Leikkauksen jälkeinen haavainfektio Sepsis Ylempien hengitysteiden infektio Virtsatieinfektio Haavainfektio
Veri ja imukudos		Anemia
Immuunijärjestelmä		Siirteen hyljintäreaktio
Hermosto		Asentohuimaus Päänsärky
Silmät		Kovakalvon verenvuoto Näkökyvyn heikkeneminen
Sydän		Sinustakykardia
Verisuonisto		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 ja myrkytykset		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 infektioista viisi kehittyi 30 päivän kuluessa imlifidaasihoidosta. Näistä yhdeksästä infektiosta kahdeksan kesti alle 30 päivää. Vakavien tai vaikeiden infektioiden ilmaantuvuus ja kulku (sekä tartunnanaiheuttajat) eivät poikenneet munuaisensiirtopotilailla yleisesti havaitusta (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 näiden reaktioiden 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 prosenttia) 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 tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn 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:tä) ja vasta-aineesta riippuvaista soluvälitteistä solutuhoa (ADCC:tä). Pilkkomalla IgG:n kokonaan 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 painokiloa kohti. 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 ja myös 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 avoimessa yhden hoitoryhmän sisältävässä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin imlifidaasin annostusta, tehoa ja turvallisuutta munuaisensiirtoa edeltävänä hoitona luovuttajaspesifien IgG-vasta-aineiden pitoisuuden vähentämiseksi, jotta voimakkaasti immunisoituneille elinsiirtokandidaateille voitaisiin tehdä munuaisensiirto. Munuaisensiirto tehtiin 46 potilaalle, jotka olivat iältään 20–73-vuotiaita. Kaikilla oli diagnosoitu loppuvaiheen munuaissairaus ja kaikki kävivät dialyysissä. Naisia potilaista oli 21 (46 prosenttia) ja miehiä 25 (54 prosenttia). Kaikki potilaat olivat immunisoituneita; 41 potilasta (89 prosenttia) olivat voimakkaasti immunisoituneita (cPRA \geq 80%), ja näistä potilaista 33:lla (72 prosentilla) 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 kahden tunnin kuluttua siitä, kun potilaalle oli annettu 0,25 mg imlifidaasia painokiloa kohti, ristikokeen tulos todennäköisesti muuttuu negatiiviseksi 96 prosentilla potilaista, ja kuuden tunnin kuluttua tulos muuttuu negatiiviseksi vähintään 99,5 prosentilla potilaista. Kaikki 46 potilasta olivat elossa kuuden kuukauden aikapisteessä, ja munuaissirre toimi 93 prosentilla potilaista. Munuaisten toiminta oli palannut munuaisensiirtopotilailla odotuksenmukaiselle tasolle: 90 prosentilla potilaista estimoitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli $>$ 30 ml/min/1,73 m² kuuden kuukauden kuluttua siirrosta.

Tutkimuksessa 03 arvioitiin imlifidaasin turvallisuutta ja tehoa eri annostusten yhteydessä ennen loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsiville potilaille tehtyä munuaisensiirtoa. Kymmenelle potilaalle annettiin imlifidaasia kerta-annos (joko 0,25 mg/kg, n = 5, tai 0,5 mg/kg, n = 5), ja sen jälkeen heille tehtiin munuaisensiirto. Seitsemän potilasta oli luovuttajaspesifien vasta-aineiden osalta positiivisia, ja kuudella potilaalla ristikokeen tulos oli positiivinen ennen imlifidaasihoitoa. Luovuttajaspesifien vasta-aineiden pitoisuus pieneni kaikilla seitsemällä potilaalla, ja kaikki ristikokeen positiiviset tulokset muuttuivat negatiivisiksi hoidon jälkeen. Kaikille 10 potilaalle voitiin tehdä munuaisensiirto, ja kaikilla heillä oli toimiva munuainen kuuden 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 siirteiden 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 kerta-annos (0,24 mg/kg). Potilaista 15 (88 prosenttia) oli luovuttajaspesifien vasta-aineiden osalta positiivisia, ja 14 potilaalla (82 prosentilla) ristikokeen tulos oli positiivinen ennen imlifidaasihoitoa. 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 prosentilla) estimoitu glomerulusten suodatusnopeus oli $>$ 30 ml/min/1,73 m². Kahdelle potilaalle kehittyi vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio, mutta kummallakaan heistä se ei johtanut siirteiden menettämiseen. Potilaat saivat immunosuppressiivista hoitoa, johon sisältyi kortikosteroideja, kalsineuriinin estäjää, mykofenolaattimofetiiliä, alemtutumabia 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). Yhteensä 18 potilasta sai koko annoksen imlifidaasia (0,25 mg/kg). 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 kahden tunnin kuluessa ja 82 prosentilla kuuden tunnin kuluessa. Kaikille potilaille voitiin tehdä munuaisensiirto, ja 16 potilaalla (89 prosentilla) oli toimiva munuainen kuuden kuukauden kuluttua siirrosta (myös niillä kahdella potilaalla, joilla oli vahvistettu positiivinen tulos T-solujen

komplementtivälitteistä solutuhhoa koskevasta ristikokeesta). Viidellätoista potilaalla (94 prosentilla) 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 alemmutsumabia 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 siirteen menettämiseen.

Läkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa oli kolme vähintään 65-vuotiasta potilasta, jotka saivat imlifidaasia ennen munuaisensiirtoa. Näiden potilaiden osalta turvallisuutta ja tehoa koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset tutkimuksen kokonaispopulaatiosta saatuihin tuloksiin nähden, kun niitä arvioitiin potilaiden elossaolon, siirteen toiminnan, munuaisten toiminnan ja akuutin hyljinnän perusteella.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset imlifidaasin käytöstä yhdellä tai useammalla pediatrisella potilasryhmällä munuaisensiirron yhteydessä (ks. kohta 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 valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imlifidaasin farmakokinetiikka oli samankaltainen terveillä tutkimushenkilöillä ja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus. Imlifidaasi-altistus 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.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille kaneilla ja koirilla tehtyjen toistuvan annostelun toksisuutta koskevien tutkimusten ja kaneilla tehdyn alkion ja sikiön kehitystä koskevan tutkimuksen perusteella. Imlifidaasin lääkevasta-aineiden nopean kehittymisen ja runsauden sekä toistuvaan annosteluun liittyvän toksisuuden vuoksi hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä koskevaa tutkimusta ei pidetty toteutuskelpoisena. Toistuvan annostelun 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

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

1 vuosi

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on siirrettävä injektiopullosta infuusiopussiin välittömästi.

Laimentamisen jälkeen

Käyttövalmiiksi 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 käyttövalmiiksi 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 valolta suojattuna.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Idefirix toimitetaan injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on korkki (bromobutyylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia).

Pakkauskoot: 1 injektiopullo tai 2 x 1 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aineen saattaminen käyttövalmiiksi

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.

Käyttövalmiiksi 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 oikea määrä käyttövalmiiksi saatettua imlifidaasiliuosta infuusiopussiin, jossa on 50 ml natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä. Kääntelee infuusiopussia muutama kerta ylös ja alas, jotta liuos sekoittuu hyvin. Infuusiopussi on suojattava valolta. Käytössä on oltava infuusiovälineet, joissa on steriili letkunsisäinen ei-pyrogeeninen vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 µm). Lisätietoja antotavasta on kohdassa 4.2.

Ennen käyttöä infuusioneste 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
22007 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) 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. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

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

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

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

Biothechnologines 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 velvoitteet 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 muuttaa hyöty-riskiprofiilia merkittävästi, 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 munuaissiirteen pitkän aikavälin toiminnan tutkimista potilailla, joille on tehty munuaisensiirto Idefirixin 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 4 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voitaisiin vahvistaa Idefirixin 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 siirteen toimintaa pitkällä aikavälillä niillä potilailla, joita hoidettiin imlifidaasilla ennen munuaisensiirtoa.	Joulukuu 2023
Jotta voidaan vahvistaa Idefirixin 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 munuaissiirteen toimintaa vuoden kuluttua niillä munuaisensiirtopotilailla, joilla ristikokeen tulos kuolleen luovuttajan kudoksiin nähden oli positiivinen ja joille on annettu desensitisaatiohoito imlifidaasilla, 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.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra välikonsentraattia sisältää 10 mg imlifidaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, polysorbaatti 80, trometamoli, natriumedetaattidihydraatti ja kloorivetyhappo.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo

2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttövalmiiksi 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 valolta suojattuna.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Hansa Biopharma AB
P.O. Box 785
22007 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 PISTEKIRJOITUKSELLE

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 käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen 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 otat Idefirixiä
3. Miten Idefirixiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Idefirixin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Idefirix on ja mihin sitä käytetään

Idefirixin vaikuttava aine on imlifidaasi, joka kuuluu immunosuppressantti-nimisten lääkkeiden ryhmään. 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 otat Idefirixiä

Sinulle ei saa antaa Idefirixiä,

- 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 sinulle tulee allergisen reaktion oireita, kuten vaikeaa ihottumaa, hengenahdistusta, kuumeetusta tai punoitusta infuusion (”tiputuksen”) aikana, infuusiota voidaan joutua hidastamaan tai se voidaan keskeyttää. Kun nämä oireet häviävät tai lievenevät, infuusiota voidaan jatkaa.

Infektiot

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

Vasta-ainevälikiteinen reaktio

Kehosi tuottaa uusia IgG-vasta-aineita, jotka voivat hyökätä siirrettyä munuaista vastaan (hyljintäreaktio). Lääkäri tarkkailee 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 tai 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 Idefirixiä. Tämä koskee seuraavia lääkkeitä:

- basiliksimabi (käytetään hyljinnänestolääkkeenä munuaissiirteen 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 munuaissiirteen yhteydessä)
- etanersepti (käytetään tulehdussairauksien, kuten nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman ja psoriaasin, hoidossa)
- kanista peräisin oleva antitymosyyttiglobuliini (rATG) (käytetään hyljinnänestolääkkeenä munuaissiirteen 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

Idefirixin käyttöä ei suositella raskauden aikana.
Ota yhteyttä lääkäriin, jos epäilet olevasi raskaana.

Ei tiedetä, erittykö Idefirix rintamaitoon. Älä imetä, jos sinua hoidetaan Idefirixillä.

Idefirix sisältää natriumia

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

3. Miten Idefirixiä käytetään

Idefirixiä määrää lääkäri, jolla on kokemusta munuaisensiirroista, ja sitä käytetään vain sairaalassa. Lääke annetaan noin 15 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon.

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

Tämän pakkauselosteen lopussa on terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tietoa annoksen laskemisesta sekä Idefirixin käyttövalmiiksi saattamisesta ja sen antamisesta infuusiona.

Jos otat enemmän Idefirixiä kuin sinun pitäisi

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jotakin seuraavista:

- Infektion merkkejä, joita ovat esimerkiksi kuume, vilunväristykset, yskä, heikotus tai yleinen huonovointisuus (hyvin yleiset – voi aiheutua useammalle kuin yhdelle kymmenestä potilaasta).
- Infuusioon liittyvän reaktion merkkejä, joita ovat esimerkiksi vaikea ihottuma, hengenahdistus, kuumotus, punoitus (yleiset – voi aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä).
- Lihaskipu tai väsymys (myalgian oireita) (yleiset – 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 infektiot, adenovirusinfektio, parvovirusinfektio, virtsatieinfektio, influenssa, haavainfektio, leikkauksen jälkeinen haavainfektio, katetrointikohdan infektiot
- Siirteiden 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 pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Idefirixin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Idefirixiä 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 jäätymään. Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttövalmiiksi 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 tule 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. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra välikonsentraattia sisältää 10 mg imlifidaasia.
- Muut apuaineet ovat mannitoli, polysorbaatti 80, trometamoli, natriumedetaattidihydraatti ja kloorivetyhappo (pH:n säätöön). Ks. kohta 2 ”Idefirix sisältää natriumia”.

Idefirixin kuvaus ja pakkauksen sisältö

- 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
22007 Lund
Ruotsi

Valmistaja

Biothechnologines 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 käyttövalmiiksi

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.

Käyttövalmiiksi 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 oikea määrä käyttövalmiiksi saatettua imlifidaasiliuosta infuusiopussiin, jossa on 50 ml natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä. Kääntelee infuusiopussia muutama kerta ylösalaisin, 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 laskimolinja 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.

LIITE IV
EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).