

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Idefirix 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 11 mg d'implifidase produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Après reconstitution, un millilitre de solution contient 10 mg d'implifidase.

Excipient(s) à effet notoire:

Après reconstitution, un millilitre de solution contient 0,5 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

La poudre est un agglomérat blanc.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Idefirix est indiqué dans le traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif contre un greffon disponible de donneur décédé. L'utilisation d'Idefirix doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit et supervisé par des médecins spécialistes expérimentés dans la gestion des traitements immunosuppresseurs et dans la prise en charge des patients immunisés en attente d'une transplantation rénale.

L'implifidase est réservée exclusivement à un usage hospitalier.

Posologie

La dose est fonction du poids du patient (kg). La dose recommandée est de 0,25 mg/kg, administrée en une seule fois, de préférence dans les 24 heures précédant la transplantation. Une dose suffit pour une conversion du crossmatch chez la majorité des patients mais, au besoin, une seconde dose peut être administrée dans les 24 heures suivant la première.

Après traitement par l'implifidase et avant la transplantation, la conversion du crossmatch, de positif à négatif, doit être confirmée (voir rubrique 4.4).

Une prémédication par des corticostéroïdes et des antihistaminiques doit être administrée conformément aux pratiques habituelles des centres de transplantation afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion.

Étant donné que les infections des voies respiratoires sont les infections les plus fréquentes chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie, une antibioprophylaxie *per os* ciblant les agents pathogènes des voies respiratoires doit être ajoutée à la prise en charge standard pendant 4 semaines (voir rubrique 4.4).

Les patients traités par l'implifidase doivent également recevoir un traitement d'induction de déplétion des lymphocytes T, avec ou sans traitement de déplétion des lymphocytes B (voir rubrique 5.1), c'est-à-dire que l'implifidase ne dispense pas du traitement immunosuppresseur standard.

Populations particulières

Patients âgés

Les données sur l'utilisation chez les patients de plus de 65 ans sont limitées, mais rien n'indique qu'un ajustement de la dose soit nécessaire chez ces patients.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de l'implifidase chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'implifidase chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse stricte après reconstitution et dilution.

La solution pour perfusion totalement diluée doit être administrée en totalité en 15 minutes en utilisant un perfuseur avec filtre en ligne stérile apyrogène à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm). Après administration, il est recommandé de rincer la ligne intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) pour perfusion afin d'assurer l'administration de la dose complète. Ne conserver aucune fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection grave en cours.
- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). Les patients atteints de ce trouble hématologique peuvent être plus à risque de développer une maladie sérique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions liées à la perfusion

Des réactions à la perfusion ont été rapportées lors de l'administration d'implifidase dans le cadre d'études cliniques (voir rubrique 4.8). En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, l'administration d'implifidase doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré. Les réactions légères ou modérées liées à la perfusion survenant pendant l'administration

d'implifidase peuvent être gérées en interrompant temporairement la perfusion et/ou en administrant des traitements tels que des antihistaminiques, des antipyrétiques et des corticostéroïdes. Une perfusion interrompue peut être reprise lorsque les symptômes se sont atténués.

Infections et prophylaxie des infections

En transplantation rénale, les infections graves en cours, quelle que soit leur origine (bactérienne, virale ou fongique), sont considérées comme des contre-indications, et les infections chroniques telles que les infections par le VHB ou le VIH doivent être bien contrôlées. La réduction temporaire du taux d'IgG induite par l'implifidase doit être prise en considération. Les infections les plus courantes chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie sont les infections des voies respiratoires. Par conséquent, en plus de la prophylaxie standard des infections dans le cadre d'une transplantation rénale (contre *Pneumocystis carinii*, le cytomégalo virus et le *Candida* buccal), tous les patients doivent également recevoir pendant 4 semaines une antibioprophylaxie *per os* ciblant les agents pathogènes des voies respiratoires. Si, pour une raison quelconque, un patient n'est pas transplanté après un traitement par l'implifidase, l'antibioprophylaxie orale ciblant les agents pathogènes des voies respiratoires doit quand même être administrée pendant 4 semaines.

L'utilisation de l'implifidase et d'un traitement d'induction de déplétion des lymphocytes T, avec ou sans traitement de déplétion des lymphocytes B mémoires, peut augmenter le risque de réactivation de vaccins vivants atténués et/ou d'une tuberculose latente.

Vaccins

En raison des taux réduits d'IgG après le traitement par l'implifidase, il existe un risque de diminution temporaire de la protection vaccinale jusqu'à 4 semaines après le traitement.

Rejet humoral (RH)

Un RH peut survenir, en lien avec un rebond des anticorps spécifiques du donneur (DSA). Les patients ayant des taux très élevés de DSA avant la transplantation sont plus susceptibles de développer un RH précoce nécessitant une intervention. La plupart des patients participant aux études cliniques ont présenté un rebond des DSA, dont les taux maximums ont été atteints entre 7 et 21 jours après le traitement par l'implifidase, et un RH est survenu chez environ 30 % des patients. Tous les patients présentant un RH lors des études cliniques ont été pris en charge avec succès avec un traitement standard. La réapparition des DSA et le risque accru de RH chez les patients hyperimmunisés nécessitent une expérience préalable du médecin dans la prise en charge des patients immunisés, des ressources et la capacité à diagnostiquer et traiter les RH aigus selon la pratique clinique habituelle. La prise en charge des patients doit inclure une surveillance étroite des anticorps anti-HLA (antigène leucocytaire humain) et de la créatinine sérique ou plasmatique, ainsi que la possibilité d'effectuer des biopsies en cas de suspicion de RH.

Patients avec crossmatch positif en microlymphocytotoxicité (LCT) sur lymphocytes T

L'expérience chez les patients ayant un crossmatch LCT sur lymphocytes T positif avant un traitement par l'implifidase est très limitée (voir rubrique 5.1).

Immunogénicité

L'influence potentielle des anticorps anti-implifidase sur l'efficacité et la sécurité d'une deuxième dose d'implifidase administrée dans les 24 heures suivant la première devrait être négligeable, étant donné que la production d'anticorps anti-implifidase en réponse à la première dose n'a pas encore commencé.

Confirmation de la conversion du crossmatch

Chaque équipe doit suivre son protocole standard de confirmation de la conversion du crossmatch, de positif à négatif. Si le crossmatch en microlymphocytotoxicité (XM LCT) est utilisé, l'information suivante doit être prise en compte pour éviter des résultats faussement positifs après traitement par imlifidase : les IgM doivent être inactivées pour pouvoir évaluer spécifiquement la capacité cytotoxique des IgG et l'utilisation d'antiglobulines humaines (AGH) doit être évitée. Si elles sont utilisées, il faut confirmer que les AGH sont dirigées contre la région Fc et non contre la région Fab de l'IgG. L'utilisation d'AGH dirigées contre la partie Fab, ne permettra pas une lecture correcte du XM LCT chez un patient traité par l'imlifidase.

Médicaments à base d'anticorps

L'imlifidase est une protéase à cystéine qui clive spécifiquement les IgG. En conséquence, les médicaments à base d'IgG peuvent être inactivés s'ils sont associés à l'imlifidase. Les médicaments à base d'anticorps clivés par l'imlifidase comprennent, entre autres, le basiliximab, le rituximab, l'alemtuzumab, l'adalimumab, le dénosumab, le bélatacept, l'éta nercept, les immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains (rATG) et les immunoglobulines intraveineuses humaines (IgIV) (voir rubrique 4.5 pour les intervalles de temps recommandés entre l'administration d'imlifidase et de médicaments à base d'anticorps).

Les IgIV peuvent contenir des anticorps neutralisants contre l'imlifidase, qui peuvent inactiver l'imlifidase si elles sont administrées avant l'imlifidase (voir rubrique 4.5).

Information sur les excipients

Idefirix contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Idefirix contient 0,5 mg de polysorbate 80 par mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'imlifidase clive spécifiquement les IgG ; la spécificité des espèces conduit à la dégradation de toutes les sous-classes d'IgG humaines et de lapin. En conséquence, les médicaments à base d'IgG humaines ou de lapin peuvent être inactivés s'ils sont administrés conjointement à l'imlifidase. Les médicaments à base d'anticorps clivés par l'imlifidase comprennent, entre autres, le basiliximab, le rituximab, l'alemtuzumab, l'adalimumab, le dénosumab, le bélatacept, l'éta nercept, les rATG et les IgIV.

L'imlifidase ne dégrade pas les immunoglobulines équine anti-thymocytes humains et aucun intervalle de temps entre les administrations n'a besoin d'être respecté. L'éculizumab n'est pas clivé par l'imlifidase à la dose recommandée.

Tableau 1 Intervalles de temps recommandés pour l'administration de médicaments à base d'anticorps après l'administration d'implifidase

Médicament:	Intervalles de temps recommandés après l'administration de 0,25 mg/kg d'implifidase
immunoglobulines équine anti-thymocytes humains, éculizumab	Aucun intervalle de temps nécessaire (peuvent être administrés en même temps que l'implifidase)
immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	12 heures
alemtuzumab, adalimumab, basiliximab, dénosumab, étanercept, rituximab	4 jours
immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains (rATG), bélatcept	1 semaine

En outre, les IgIV peuvent contenir des anticorps neutralisants contre l'implifidase, qui peuvent inactiver l'implifidase si les IgIV sont administrées avant l'implifidase. La demi-vie des IgIV (3 à 4 semaines) doit être prise en compte avant l'administration de l'implifidase aux patients traités par des IgIV. Dans les études cliniques, les IgIV n'étaient pas administrées durant les 4 semaines précédant la perfusion d'implifidase.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'implifidase chez la femme enceinte, car la grossesse est une contre-indication à la transplantation rénale.

Les études effectuées chez le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de l'implifidase sur le développement embryonnaire ou fœtal (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Idefirix pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'implifidase est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu avant l'exposition à Idefirix.

Fertilité

Aucune étude spécifique sur la fertilité et le développement postnatal n'a été menée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves les plus fréquents dans les études cliniques ont été la pneumonie (5,6 %) et le sepsis (3,7 %). Les effets indésirables les plus fréquents ont été : infections (16,7 %) (dont pneumonie (5,6 %), infection urinaire (5,6 %) et sepsis (3,7 %)), douleur au site de perfusion (3,7 %), réactions liées à la perfusion (3,7 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (3,7 %), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (3,7 %), myalgies (3,7 %), céphalées (3,7 %) et bouffées vasomotrices (3,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés dans les études cliniques (N = 54). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable/ Fréquence	
	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infections bactériennes et virales	Infection abdominale Infection à adénovirus Infection au site du cathéter Infection Grippe Infection à parvovirus Pneumonie Infection de plaie postopératoire Sepsis Infection des voies respiratoires supérieures Infection urinaire Infection de plaie
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie
Affections du système immunitaire		Rejet de greffe
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses posturales Céphalées
Affections oculaires		Hémorragie sclérale Troubles visuels
Affections cardiaques		Tachycardie sinusale
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices Hypertension Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Sensation de chaleur Douleur au site de perfusion
Investigations		Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réactions liées à la perfusion

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans les études cliniques, 16,7 % des patients ont présenté une infection. Neuf infections étaient graves et ont été jugées comme étant liées à l'implifidase dans les études cliniques, dont cinq ont débuté dans les 30 jours suivant le traitement par l'implifidase. Huit des neuf infections graves jugées comme étant liées à l'implifidase ont duré moins de 30 jours. L'incidence et le profil (y compris l'agent infectieux) des infections graves ou sévères n'étaient pas différents de ceux généralement observés chez les patients ayant reçu une transplantation rénale (voir rubrique 4.4).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, incluant dyspnées et bouffées vasomotrices, ont été rapportées chez 5,6 % des patients, dont une a entraîné l'interruption de la perfusion d'implifidase et la non-transplantation chez le patient. À l'exception d'un cas de rash léger, toutes les réactions liées à la perfusion ont commencé le jour de la perfusion d'implifidase et se sont résolues dans les 90 minutes (voir rubrique 4.4).

Myalgies

Des myalgies ont été rapportées chez 2 patients (3,7 %) dans les études cliniques. L'un des patients a présenté des myalgies sévères, sans mise en évidence d'atteinte musculaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'expérience avec des doses supérieures à celle recommandée. En cas de surdosage, le patient doit être placé sous étroite surveillance et recevoir un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique, mais la déplétion des IgG peut être compensée par l'administration d'IgIV.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA41.

Mécanisme d'action

L'implifidase est une protéase à cystéine dérivée de l'enzyme dégradant les immunoglobulines G (IgG) de *Streptococcus pyogenes*, qui clive les chaînes lourdes de toutes les sous-classes d'IgG humaines, mais pas celles des autres immunoglobulines. Le clivage des IgG entraîne la suppression des fonctions effectrices dépendantes de la région Fc, y compris la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). En clivant toutes les IgG, l'implifidase réduit le taux de DSA, ce qui permet ainsi la transplantation.

Effets pharmacodynamiques

Des études cliniques ont démontré que les IgG étaient clivées en quelques heures après l'administration d'implifidase à la dose de 0,25 mg/kg. Aucune augmentation précoce des IgG plasmatiques due à un reflux à partir du compartiment extravasculaire d'IgG non clivées n'a été observée, ce qui indique que l'implifidase clive non seulement les IgG plasmatiques, mais aussi

l'ensemble du pool d'IgG, y compris les IgG extravasculaires. La réapparition des IgG endogènes commence 1 à 2 semaines après l'administration de l'implifidase et se poursuit au cours des semaines suivantes.

Il convient de noter que les méthodes de turbidimétrie et de néphélométrie, couramment utilisées à l'hôpital pour doser les IgG totales, ne permettent pas de distinguer les différents fragments d'IgG générés après le traitement par l'implifidase et ne peuvent donc pas être utilisées pour évaluer l'effet du traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

Trois études cliniques en ouvert, à bras unique, d'une durée de 6 mois, ont été menées pour évaluer le schéma posologique, l'efficacité et la sécurité de l'implifidase en traitement prétransplantation visant à réduire les IgG spécifiques du donneur et à permettre aux patients hyperimmunisés candidats d'être éligibles à la transplantation rénale. Quarante-six patients âgés de 20 à 73 ans ont été transplantés, tous avaient une insuffisance rénale terminale (IRT) et étaient dialysés, 21 étaient des femmes (46 %) et 25 des hommes (54 %). Tous les patients étaient immunisés, 41 (89 %) étaient hyperimmunisés (cPRA \geq 80 %), dont 33 (72 %) avaient un cPRA \geq 95 %. Tous les patients dont le crossmatch était positif avant le traitement par l'implifidase ont obtenu une conversion en crossmatch négatif dans les 24 heures. La modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique a montré que le crossmatch est susceptible de devenir négatif 2 heures après administration de 0,25 mg/kg d'implifidase chez 96 % des patients et 6 heures après administration chez au moins 99,5 % des patients. Les 46 patients étaient tous en vie à 6 mois, avec un taux de survie du greffon rénal de 93 %. La fonction rénale a été restaurée dans l'intervalle de valeurs attendues après une transplantation rénale, 90 % des patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) supérieur à 30 mL/min/1,73 m² à 6 mois.

L'étude 03 visait à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implifidase administrée selon différents schémas posologiques avant une transplantation rénale chez des patients en IRT. Dix patients ont été traités avec une dose unique de 0,25 (n = 5) ou 0,5 (n = 5) mg/kg d'implifidase et transplantés. Sept patients avaient des DSA et 6 patients avaient un crossmatch positif avant le traitement par l'implifidase. Les DSA ont été réduits chez les 7 patients et tous les crossmatchs positifs ont été convertis en crossmatchs négatifs après le traitement. Les dix patients ont tous été transplantés avec succès et avaient un greffon fonctionnel à 6 mois. Huit des dix patients avaient un DFGe supérieur à 30 mL/min/1,73 m². Les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur comprenant des corticostéroïdes, un inhibiteur de la calcineurine, le mycophénolate mofétil et des IgIV. Trois patients ont développé un RH au cours de l'étude, aucun épisode de RH n'ayant entraîné la perte du greffon.

L'étude 04 visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implifidase chez des patients hyperimmunisés. Dix-sept patients ont été inclus et traités avec une dose unique de 0,24 mg/kg. Quinze (88 %) patients avaient des DSA-positifs et 14 (82%) patients avaient un crossmatch positif avant le traitement par l'implifidase. Les DSA ont été réduits à des niveaux acceptables pour la transplantation chez tous les patients, et tous les patients ont été transplantés dans les quelques heures suivant le traitement par l'implifidase. Seize des dix-sept patients avaient un greffon fonctionnel à 6 mois et 15 (94 %) avaient un DFGe supérieur à 30 mL/min/1,73 m². Trois patients ont présenté un RH au cours de l'étude, aucun épisode de RH n'ayant entraîné la perte du greffon. Les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur comprenant des corticostéroïdes, un inhibiteur de la calcineurine, le mycophénolate mofétil, l'alemtuzumab et des IgIV.

L'étude 06 visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implifidase pour l'élimination des DSA et la conversion d'un crossmatch positif en crossmatch négatif chez des patients hyperimmunisés, permettant ainsi la transplantation. Tous les patients inclus étaient sur liste d'attente de transplantation rénale et avaient un crossmatch positif contre leur donneur disponible à l'inclusion dans l'étude (y compris 2 patients présentant un crossmatch confirmé positif en microlymphocytotoxicité sur lymphocytes T). Dix-huit patients ont reçu la pleine dose de 0,25 mg/kg d'implifidase, dont trois ayant reçu 2 doses à 12 et 13 heures d'intervalle, ce qui a entraîné le clivage des IgG et la conversion du crossmatch positif en négatif chez tous les patients. La conversion du crossmatch a été obtenue dans

les deux heures pour 57 % des patients analysés et dans les six heures pour 82 % d'entre eux. Tous les patients ont été transplantés avec succès et 16 (89 %) avaient un greffon fonctionnel à 6 mois (y compris les 2 patients présentant un crossmatch positif en LCT sur lymphocytes T).

Quinze (94 %) patients avaient un DFG_e supérieur à 30 mL/min/1,73 m². Les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur comprenant des corticostéroïdes, un inhibiteur de la calcineurine, le mycophénolate mofétil, le rituximab, des IgIV et l'alemtuzumab ou des immunoglobulines équine anti-thymocytes. Sept patients ont développé un RH actif et un huitième patient un RH infraclinique, aucun épisode de RH n'ayant entraîné la perte du greffon.

Le suivi à long terme de 46 patients transplantés dans le cadre des études initiales (02, 03, 04 et 06) a montré que 5 ans après la transplantation, la survie globale du greffon (censurée par le décès) était de 85 % (IC 95 % [70-93]) et la survie des patients de 92 % (IC 95 % [77-97]).

Cinq ans après la transplantation, 25 (83,3 %) des 30 patients ayant fait l'objet d'une évaluation du DFG_e avaient un DFG_e ≥ 30 mL/min/1,73 m².

Patients âgés

Trois patients âgés de 65 ans et plus ont reçu l'implifidase avant une transplantation rénale dans les études cliniques. Chez ces patients, les résultats en termes de sécurité et d'efficacité, évaluées par la survie du patient et du greffon, la fonction rénale et les épisodes de rejet aigu, concordaient avec ceux observés dans la population totale étudiée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'implifidase dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de transplantation rénale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'implifidase était comparable chez les volontaires sains et chez les patients en IRT. L'exposition à l'implifidase a augmenté proportionnellement après une perfusion intraveineuse unique de 15 minutes de 0,12 à 0,50 mg/kg de poids corporel.

La concentration maximale (C_{max}) d'implifidase est observée à la fin de la perfusion ou peu après, avec une moyenne de 5,8 (4,2-8,9) µg/mL après administration d'une dose de 0,25 mg/kg. L'élimination de l'implifidase est caractérisée par une phase initiale de distribution avec une demi-vie moyenne de 1,8 (0,6 à 3,6) heure et une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie moyenne de 89 (60 à 238) heures. La clairance moyenne (CL) est de 1,8 (0,6 à 7,9) mL/h/kg et le volume de distribution (V_z) est de 0,20 (0,06 à 0,55) L/kg pendant la phase d'élimination.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée chez le lapin et le chien et d'une étude du développement embryonnaire et fœtal chez le lapin n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. En raison du développement rapide et important d'anticorps anti-implifidase et de la toxicité associée après des administrations répétées, une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce n'a pas été possible. Aucune toxicité sur les organes reproducteurs n'a été observée dans les études de toxicologie en administration répétée, mais l'effet potentiel de l'implifidase sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a pas été entièrement examiné. Il n'a pas été mené d'étude de toxicité sur le développement pré ou postnatal. Aucune étude

de génotoxicité n'a été réalisée, car la substance active est une protéine et il est peu probable qu'elle interagisse directement avec l'ADN ou avec d'autres matériels chromosomiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Polysorbate 80
Trométamol
Edétate disodique dihydraté
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

18 mois

Après reconstitution

La solution reconstituée doit être transférée immédiatement du flacon dans la poche à perfusion.

Après dilution

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée et diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C y compris pendant 4 heures à 25 °C pendant cette période de 24 heures.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution et de dilution élimine le risque de contamination microbienne.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. La solution doit être conservée à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et une capsule à sertir en aluminium à disque en plastique, contenant 11 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Boîtes contenant 1 flacon ou 2 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution de la poudre

Introduire 1,2 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon d'Idefirix, en prenant soin de diriger l'eau vers la paroi en verre et non vers la poudre.

Faire tourner doucement le flacon pendant au moins 30 secondes pour dissoudre complètement la poudre. Ne pas agiter afin de minimiser le risque de formation de mousse. Le flacon contiendra désormais 10 mg/mL d'implifidase et il sera possible de prélever jusqu'à 1,1 mL de solution.

La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente et incolore ou légèrement jaune. Ne pas utiliser si la solution contient des particules ou présente une couleur anormale. Il est recommandé de transférer immédiatement la solution reconstituée du flacon dans la poche à perfusion.

Préparation de la solution pour la perfusion

Ajouter lentement le volume approprié de solution d'implifidase reconstituée dans une poche à perfusion contenant 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL). Retourner la poche à perfusion plusieurs fois pour bien mélanger la solution. La poche à perfusion doit toujours être protégée de la lumière. Un perfuseur avec filtre en ligne stérile apyrogène à faible liaison aux protéines (taille de pores : 0,2 µm) doit être utilisé. Pour de plus amples informations sur le mode d'administration, voir la rubrique 4.2.

Avant l'administration, examiner la solution pour perfusion afin de vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale. Éliminer la solution si des particules ou une coloration anormale sont observées.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 25 août 2020

Date du dernier renouvellement: 24 juillet 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Propharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 59
2316 ZL, Leiden
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : pour étudier de façon plus approfondie la survie du greffon à long terme chez les patients ayant reçu une transplantation rénale après administration d'Idefirix. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude observationnelle prospective de suivi de 5 ans et en soumettre les résultats.	Février 2032

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Pour confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme d'Idefirix chez les patients adultes hyperimmunisés en attente de transplantation rénale et ayant un crossmatch positif contre un greffon disponible de donneur décédé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude post-autorisation contrôlée en ouvert évaluant le taux de survie du greffon à un an chez des patients ayant un crossmatch positif envers un greffon de donneur décédé ayant reçu une transplantation rénale après désimmunisation par l'implifidase.	Février 2027

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Idefirix 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
imlifidase

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 11 mg d'imlifidase.
Après reconstitution, un millilitre de solution contient 10 mg d'imlifidase.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, polysorbate 80, trométamol, édétate disodique dihydraté et acide chlorhydrique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon
2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant reconstitution et utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Idefirix 11 mg, poudre pour solution à diluer
imlifidase
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

11 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Idefirix 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion imlifidase

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Idefirix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Idefirix
3. Comment utiliser Idefirix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Idefirix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Idefirix et dans quels cas est-il utilisé

Idefirix contient la substance active imlifidase, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ». Il est administré avant votre transplantation rénale pour empêcher le système immunitaire (les défenses de l'organisme) de rejeter le rein du donneur.

Idefirix agit en coupant en deux un type d'anticorps présents dans l'organisme appelés immunoglobulines G (IgG) qui sont impliqués dans la destruction des substances « étrangères » ou nocives.

L'imlifidase est une protéine provenant d'une bactérie appelée *Streptococcus pyogenes*.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Idefirix

Vous ne devez jamais recevoir Idefirix

- si vous êtes allergique à l'imlifidase ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez une infection sévère ;
- si vous souffrez d'un trouble sanguin appelé purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), qui entraîne la formation de caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins dans tout le corps.

Avertissements et précautions

Réactions liées à la perfusion

Idefirix contient une protéine et peut provoquer des réactions allergiques chez certaines personnes. Vous recevrez des médicaments pour réduire le risque de réaction allergique. Si vous présentez des symptômes de réaction allergique, tels qu'une éruption cutanée sévère, un essoufflement, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur pendant la perfusion (« goutte-à-goutte »), il pourra être nécessaire de ralentir ou d'arrêter la perfusion. La perfusion pourra être poursuivie ou reprise après la disparition ou la diminution de ces symptômes.

Infections

Les IgG sont importantes pour vous protéger contre les infections, et comme Idefirix coupe en deux les IgG, vous recevrez des antibiotiques pour réduire le risque d'infections.

Rejet humoral

Votre corps va produire de nouveaux anticorps IgG qui peuvent attaquer le rein greffé. Votre médecin vous surveillera étroitement et vous recevrez des médicaments pour réduire le risque de rejet.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Idefirix

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Idefirix peut modifier la façon dont certains médicaments agissent et un ajustement de la dose de ceux-ci peut être nécessaire.

Comme Idefirix coupe en deux les IgG, les médicaments à base d'IgG peuvent ne pas agir s'ils sont administrés en même temps qu'Idefirix. Cela comprend les médicaments suivants :

- le basiliximab (utilisé pour prévenir le rejet de greffe de rein) ;
- le rituximab (utilisé pour traiter les cancers tels que les lymphomes non hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique et les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde) ;
- l'alemtuzumab (utilisé pour traiter une forme de sclérose en plaques) ;
- l'adalimumab (utilisé pour traiter les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) ;
- le dénosumab (utilisé pour traiter l'ostéoporose) ;
- le bélatacept (utilisé pour prévenir le rejet de greffe de rein) ;
- l'étanercept (utilisé pour traiter les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis) ;
- les immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains (rATG) (utilisées pour prévenir le rejet de greffe de rein) ;
- les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) (utilisées pour augmenter les taux anormalement faibles d'immunoglobulines dans le sang ou pour traiter des maladies inflammatoires telles que le syndrome de Guillain-Barré, la maladie de Kawasaki et la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique).

Grossesse et allaitement

Idefirix n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Adressez-vous à votre médecin si vous pensez être enceinte.

On ne sait pas si Idefirix passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter si vous êtes traitée par Idefirix.

Idefirix contient du sodium et du polysorbate 80

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,5 mg de polysorbate 80 par ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment utiliser Idefirix

Idefirix sera prescrit par un médecin expérimenté dans la transplantation rénale et est destiné à être utilisé en milieu hospitalier. Le médicament sera administré par perfusion dans une veine en 15 minutes environ.

Un professionnel de santé calculera la dose qui vous convient en fonction de votre poids. Idefirix est généralement utilisé en une seule dose, mais votre médecin peut décider d'administrer une seconde dose avant la transplantation.

Des informations destinées aux professionnels de santé sur le calcul de la dose, la préparation et la perfusion d'Idefirix figurent à la fin de cette notice.

Si vous avez reçu plus d'Idefirix que vous n'auriez dû

Pendant et après la perfusion, votre infirmier/ère vous surveillera étroitement afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- Des signes d'infection, tels que fièvre, frissons, toux, faiblesse ou sensation générale de malaise (très fréquents - peuvent affecter plus d'une personne sur 10).
- Des signes de réaction à la perfusion, tels qu'éruption cutanée sévère, essoufflement, sensation de chaud/chaleur, bouffées de chaleur (fréquents - peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10).
- Des douleurs musculaires ou de la fatigue (symptômes de myalgies) (fréquents - peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10).

Les autres effets indésirables comprennent :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10):

- Infections : infection pulmonaire (pneumonie), infection du sang (sepsis), infection abdominale, infection des voies respiratoires supérieures, infection à adénovirus, infection à parvovirus,

- infection urinaire, grippe, infection de plaie, infection de plaie postopératoire, infection au site du cathéter.
- Rejet de greffe (les anticorps IgG vont tenter de rejeter le rein du donneur, ce qui peut entraîner un inconfort général).
 - Hypertension ou hypotension (les symptômes d'hypotension peuvent être des vertiges et les symptômes d'hypertension peuvent être des maux de tête).
 - Faible nombre de globules rouges (anémie).
 - Vertiges lors d'un changement de position, par exemple en se levant.
 - Maux de tête.
 - Rupture d'un vaisseau sanguin dans l'œil.
 - Perte de vision.
 - Accélération du rythme cardiaque.
 - Douleur au site de perfusion.
 - Augmentation des enzymes hépatiques (constatée lors d'analyses de sang).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Idefirix

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. Idefirix est conservé à la pharmacie de l'hôpital.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée et diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C y compris pendant 4 heures à 25 °C pendant cette période de 24 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou une coloration anormale après la reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Idefirix

- La substance active est l'implifidase. Chaque flacon contient 11 mg d'implifidase. Après reconstitution, un millilitre de solution contient 10 mg d'implifidase.
- Les autres composants sont : mannitol, polysorbate 80, trométamol, édétate disodique dihydraté et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH). Voir rubrique 2 « Idefirix contient du sodium et du polysorbate 80 ».

Comment se présente Idefirix et contenu de l'emballage extérieur

- Idefirix est présenté dans un flacon en verre contenant une poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer). La poudre est un agglomérat blanc lyophilisé.
- Les boîtes contiennent 1 ou 2 flacon(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Propharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 59
2316 ZL, Leiden
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Reconstitution de la poudre

Introduire 1,2 mL d'eau stérile pour injection dans le flacon d'Idefirix, en prenant soin de diriger l'eau vers la paroi en verre et non vers la poudre.

Faire tourner doucement le flacon pendant au moins 30 secondes pour dissoudre complètement la poudre. Ne pas agiter afin de minimiser le risque de formation de mousse. Le flacon contiendra désormais 10 mg/mL d'implifidase et il sera possible de prélever jusqu'à 1,1 mL de la solution.

La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente et incolore ou légèrement jaune. Ne pas utiliser si la solution contient des particules ou présente une coloration anormale. Il est recommandé de transférer immédiatement la solution reconstituée du flacon dans la poche à perfusion.

Préparation de la solution pour la perfusion

Ajouter lentement le volume appropriée de solution d'implifidase reconstituée dans une poche à perfusion contenant 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL). Retourner la poche à perfusion plusieurs fois pour bien mélanger la solution. La poche à perfusion doit toujours être protégée de la lumière.

Avant l'administration, examiner la solution pour perfusion afin de vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale. Éliminer la solution si des particules ou une coloration anormale sont observés.

Administration

La solution pour perfusion totalement diluée doit être administrée en totalité en 15 minutes en utilisant un perfuseur avec filtre en ligne stérile apyrogène à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm). À la fin de la perfusion, le rinçage de la ligne intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) garantira l'administration de l'intégralité de la dose au patient. Ne pas conserver de solution pour perfusion non utilisée en vue d'une utilisation ultérieure.