

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Idefirix 11 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 11 mg imlifidaze proizvedene u stanicama bakterije *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja jedan ml koncentrata sadrži 10 mg imlifidaze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Prašak je u obliku kolačića bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Idefirix je indiciran za desenzibilizaciju visokosenzibiliziranih odraslih bolesnika predviđenih za transplantaciju bubrega, koji imaju pozitivan rezultat testa križne reakcije (engl. *cross-match* test) s dostupnim preminulim darivateljem. Primjena lijeka Idefirix treba biti rezervirana za bolesnike kod kojih postoji mala vjerojatnost da će im bubreg biti transplantiran u okviru dostupnog sustava za dodjelu bubrega, uključujući programe prioritizacije za visokosenzibilizirane bolesnike.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju propisati i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u vođenju imunosupresivne terapije i senzibiliziranih bolesnika predviđenih za transplantaciju bubrega.

Primjena imlifidaze ograničena je isključivo na bolničku primjenu.

Doziranje

Doza ovisi o tjelesnoj težini (kg) bolesnika. Preporučena doza je 0,25 mg/kg, a primjenjuje se kao jednokratna doza, po mogućnosti unutar 24 sata prije transplantacije. Jedna doza je dovoljna za konverziju križne reakcije u većine bolesnika, ali ako je druga doza potrebna, može se primijeniti u roku od 24 sata od primjene prve doze.

Nakon primjene imlifidaze potrebno je prije transplantacije potvrditi konverziju križne reakcije iz pozitivne u negativnu (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je dati premedikaciju kortikosteroidima i antihistaminicima kako bi se smanjio rizik od infuzijskih reakcija u skladu s uobičajenim postupcima transplantacijskog centra.

Budući da su infekcije dišnih putova najčešća infekcija u bolesnika s hipogamaglobulinemijom, profilaktički peroralni antibiotici koji pokrivaju patogene dišnih putova trebaju se dodati standardnom liječenju tijekom 4 tjedna (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici liječeni imlifidazom trebaju, osim toga, primati standardnu induksijsku terapiju za postizanje deplecije T-stanica s terapijom za postizanje deplecije B-stanica (vidjeti dio 5.1) ili bez nje, budući da imlifidaza ne eliminira potrebu za standardnom imunosupresivnom terapijom.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Podaci o primjeni u bolesnika starijih od 65 godina ograničeni su, no ne postoje dokazi koji ukazuju da je u tih bolesnika potrebna prilagodba doze.

Oštećenje jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost imlifidaze u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka imlifidaze u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Idefirix je namijenjen za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Cjelokupnu infuziju otopine s konačnim razrjeđenjem potrebno je davati kroz razdoblje od 15 minuta, a treba je davati infuzijskim setom sa sterilnim, ugrađenim (*inline*), nepirogenim filtrom s niskim vezanjem proteina (veličina pora od 0,2 µm). Nakon primjene preporučuje se ispiranje intravenske linije infuzijskom tekućinom kako bi se osigurala primjena čitave doze. Nemojte čuvati neiskorišteni dio otopine za infuziju radi ponovne primjene.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Ozbiljna infekcija u tijeku.
- Trombotična trombocitopenična purpura (TTP). Bolesnici s ovim poremećajem krvi mogu razviti serumsku bolest.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkim ispitivanjima s primjenom imlifidaze prijavljene su reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.8). U slučaju nastanka ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, odmah treba prestati s primjenom imlifidaze i započeti odgovarajuće liječenje. Blage ili umjerene reakcije povezane s infuzijom nastale tijekom liječenja imlifidazom mogu se zbrinuti privremenim prekidom infuzije i/ili primjenom lijekova poput antihistaminika, antipiretika i kortikosteroida. S prekinutom infuzijom može se ponovno započeti kada simptomi popuste.

Infekcija i profilaksa infekcije

Za transplantaciju bubrega, trenutno postojanje ozbiljnih infekcija bilo kojeg podrijetla (bakterijske, virusne ili gljivične) smatraju se kontraindikacijom, a kronične infekcije poput HBV-a ili HIV-a moraju se dobro kontrolirati. Privremeno smanjenje IgG-a imlifidazom mora se uzeti u obzir. Najčešće infekcije u bolesnika s hipogamaglobulinemijom su infekcije dišnih putova. Stoga bi, uz standardnu profilaksu infekcije u transplantaciji bubrega općenito (protiv *Pneumocystis carinii*, citomegalovirusa i oralne *candidae*) svi bolesnici trebali primati i profilaktički peroralni antibiotik koji pokriva patogene dišnih putova tijekom 4 tjedna. Ako bolesniku iz bilo kojeg razloga ne bude transplantiran bubreg nakon što je već primio imlifidazu, profilaktički peroralni antibiotici koji pokrivaju patogene dišnih putova trebaju se svejedno davati još 4 tjedna.

Uporaba imlifidaze i induksijske terapije za postizanje deplecije T-stanica s terapijom za postizanje deplecije memorijskih B-stanica ili bez nje može povećati rizik reaktivacije kod živih atenuiranih cjepiva i/ili latentne tuberkuloze.

Cijepljenja

Zbog smanjenih razina IgG-a nakon liječenja imlifidazom, postoji rizik od privremenog smanjenja zaštite cjepivom do 4 tjedna nakon liječenja imlifidazom.

Odbacivanje posredovano antitijelima (engl. *antibody-mediated rejection*, AMR)

AMR se može pojaviti kao posljedica povrata (engl. *rebound*) donor-specifičnih antitijela (DSA). Bolesnici s vrlo visokim razinama DSA prije transplantacije imaju veću vjerojatnost da će razviti rani AMR koji zahtijeva intervenciju. Većina bolesnika u kliničkim ispitivanjima imala je povrat DSA koji je dosegao vrhunac između 7. i 21. dana nakon primjene imlifidaze, a AMR se javio u otprilike 30 % bolesnika. Svi bolesnici s AMR-om u kliničkim ispitivanjima uspješno su zbrinuti primjenom standardne terapije. Ponovna pojava DSA i povećan rizik od AMR-a u visokosenzibiliziranih bolesnika zahtijevaju prethodno iskustvo liječnika u vođenju terapije senzibiliziranih bolesnika, resursima i pripremljenosti za dijagnosticiranje i liječenje akutnih AMR-ova u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Vođenje liječenja bolesnika treba uključivati pomno praćenje antitijela protiv humanog leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigen*, HLA) te kreatinina u serumu ili plazmi, kao i spremnost za obavljanje biopsije kada se sumnja na AMR.

Bolesnici s pozitivnim testom križne reakcije metodom citotoksičnosti ovisne o komplementu (engl. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC) na T-stanicama

Vrlo je ograničeno iskustvo u bolesnika koji su prije terapije imlifidazom imali potvrđen pozitivan test križne reakcije CDC metodom na T-stanicama (vidjeti dio 5.1).

Imunogenost

Očekuje se da je potencijalni utjecaj antitijela na imlifidazu (engl. *antidrug antibody*, ADA) na djelotvornost i sigurnost druge doze imlifidaze dane u roku od 24 sata od prve zanemariv, jer se stvaranje ADA kao odgovor na prvu dozu još nije počelo razvijati.

Potvrda konverzije u testu križne reakcije

Svaka klinika treba slijediti svoj standardni protokol za potvrdu konverzije rezultata križne reakcije iz pozitivnog u negativni. Ako se koristi test križne reakcije koji se temelji na metodi citotoksičnosti ovisne o komplementu (engl. *complement dependent cytotoxicity crossmatch*, CDCXM), kako bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati potrebno je uzeti u obzir sljedeće: IgM mora biti inaktiviran kako bi se mogla procijeniti citotoksična sposobnost specifično za IgG. Potrebno je izbjegavati korak s uporabom antihumanog globulina (AHG). Ako se koristi, potrebno je potvrditi da je AHG usmjeren protiv Fc dijela, a ne protiv Fab dijela antitijela IgG. Uporaba AHG-a usmjerenog protiv Fab dijela neće omogućiti ispravno očitavanje CDCXM-a u bolesnika koji se liječi imlifidazom.

Lijekovi na bazi antitijela

Imlifidaza je cisteinska proteaza koja specifično cijepa IgG. Kao posljedica toga, lijekovi na bazi IgG-a mogu biti inaktivirani ako se daju s imlifidazom. Lijekovi na bazi antitijela koje cijepa imlifidaza uključuju, između ostalog, basiliximab, rituksimab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept, kunićji imunoglobulin protiv timocita (engl. *rabbit anti-thymocyte globulin*, rATG) i intravenski imunoglobulin (i.v.Ig) (vidjeti dio 4.5 za preporučene vremenske intervale između primjene imlifidaze i lijekova na bazi antitijela).

i.v.Ig mogu sadržavati neutralizirajuća antitijela protiv imlifidaze, koja mogu inaktivirati imlifidazu ako se i.v.Ig daje prije imlifidaze (vidjeti dio 4.5).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Imlifidaza specifično cijepa IgG; specifičnost za vrstu rezultira degradacijom svih podrazreda IgG-a čovjeka i kunića. Kao posljedica toga, lijekovi na bazi ljudskog IgG-a ili IgG-a kunića mogu se inaktivirati ako se daju povezano s imlifidazom. Lijekovi na bazi antitijela cijepani imlifidazom uključuju, između ostalog, basiliximab, rituksimab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept, rATG i i.v.Ig.

Imlifidaza ne razgrađuje konjski imunoglobulin protiv timocita i ne treba uzeti u obzir vremenski interval između njihovih primjena. Ekulizumab se ne cijepa imlifidazom pri preporučenoj dozi.

Tablica 1. Preporučeni vremenski intervali za primjenu lijekova na bazi antitijela nakon primjene imlifidaze

Lijek	Preporučeni vremenski interval nakon primjene 0,25 mg/kg imlifidaze
konjski imunoglobulin protiv timocita, ekulizumab	Nije potreban vremenski interval (može se davati istodobno s imlifidazom)
intravenski imunoglobulin (i.v.Ig)	12 sati
alemtuzumab, adalimumab, basiliximab, denosumab, etanercept, rituksimab	4 dana
kunićji imunoglobulin protiv ljudskih timocita (rATG), belatacept	1 tjedan

i.v.Ig može sadržavati neutralizirajuća antitijela protiv imlifidaze, koja mogu inaktivirati imlifidazu ako se i.v.Ig daje prije imlifidaze. Prije primjene imlifidaze bolesnicima liječenim i.v.Ig-om treba uzeti u obzir poluvijek i.v.Ig-a (3 – 4 tjedna). U kliničkim ispitivanjima i.v.Ig nije primjenjivan unutar 4 tjedna prije infuzije imlifidaze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni imlifidaze u trudnica jer je trudnoća kontraindikacija za transplantaciju bubrega.

Ispitivanja na kunićima ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke imlifidaze na embriofetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Idefirix tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se imlifidaza u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče na majčinom mlijeku.

Dojenje treba prekinuti prije izlaganja lijeku Idefirix.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja u pogledu plodnosti i postnatalnog razvoja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće ozbiljne nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su upala pluća (5,6 %) i sepsa (3,7 %). Najčešće nuspojave bile su infekcije (16,7 %) (uključujući upalu pluća (5,6 %), infekciju mokraćnog sustava (5,6 %) i sepsu (3,7 %)), bol na mjestu primjene infuzije (3,7 %), reakcije povezane s infuzijom (3,7 %), povišena vrijednost alanin aminotransferaze (3,7 %), povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (3,7 %), mialgija (3,7 %), glavobolja (3,7 %) i navale crvenila (3,7 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu utvrđene su u kliničkim ispitivanjima (N = 54).

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava/ Učestalost	
	vrlo često	često
Infekcije i infestacije	bakterijske i virusne infekcije	abdominalna infekcija adenovirusna infekcija infekcija na mjestu kateterizacije infekcija gripa parvovirusna infekcija upala pluća postoperativna infekcija rane sepsa infekcija gornjih dišnih putova infekcija urinarnog trakta infekcija rane
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija
Poremećaji imunološkog sustava		odbacivanje presatka
Poremećaji živčanog sustava		posturalna omaglica glavobolja
Poremećaji oka		skleralno krvarenje poremećaji vida
Srčani poremećaji		sinusna tahikardija
Krvožilni poremećaji		navale crvenila hipertenzija hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		dispneja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		osjećaj vrućine bol na mjestu primjene infuzije
Pretrage		povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) povišena razina aspartat aminotransferaze (AST)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		reakcije povezane s infuzijom

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U kliničkim ispitivanjima u 16,7 % bolesnika došlo je do pojave infekcije. Devet infekcija bilo je ozbiljno i procijenjeno je da su povezane s imlifidazom u kliničkim ispitivanjima, od kojih je 5 započelo u roku od 30 dana nakon liječenja imlifidazom. Osam od devet povezanih ozbiljnih infekcija trajalo je manje od 30 dana. Incidencija i obrazac (uključujući uzročnike infekcije) ozbiljnih ili teških

infekcija nisu različiti od onih opaženih u bolesnika s transplantiranim bubregom općenito (vidjeti dio 4.4).

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom, uključujući dispneju i navale crvenila, zabilježene su u 5,6 % bolesnika, od kojih je jedna rezultirala prekidom infuzije imlifidaze, a bolesnik nije podvrgnut transplantaciji. Osim jednog događaja blagog osipa, sve reakcije povezane s infuzijom započele su na dan infuzije imlifidaze i povukle se u roku od 90 minuta (vidjeti dio 4.4).

Mialgija

Mialgija je prijavljena za 2 bolesnika (3,7 %) u kliničkim ispitivanjima. Jedan od bolesnika imao je tešku mialgiju bez ikakvih nalaza oštećenja mišića.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s dozama većim od preporučenih. U slučaju predoziranja potrebno je pomno nadzirati bolesnika te ga liječiti simptomatski.

Ne postoji specifičan antidot, ali deplecija IgG-a može se liječiti primjenom i.v.Ig.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA41.

Mehanizam djelovanja

Imlifidaza je cisteinska proteaza dobivena iz enzima bakterije *Streptococcus pyogenes* koji razgrađuje imunoglobulin G (IgG). Imlifidaza cijepa teške lance svih ljudskih IgG podrazreda, ali ne i druge imunoglobuline. Cijepanje imunoglobulina G dovodi do gubitka efektorskih funkcija ovisnih o Fc dijelu, uključujući CDC i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima (engl. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC). Cijepanjem svih IgG-ova imlifidaza smanjuje razinu DSA-e, te tako omogućuje transplantaciju.

Farmakodinamički učinci

Klinička ispitivanja pokazala su da se imunoglobulin G cijepa u roku od nekoliko sati nakon primjene 0,25 mg/kg imlifidaze. Nije primijećeno rano povećanje IgG-a u plazmi zbog ulaska necijepanog IgG-a iz ekstravaskularnog odjeljka, što ukazuje da imlifidaza cijepa ne samo plazmatski IgG, već i čitav skup (*pool*) IgG-a, uključujući ekstravaskularni IgG. Povrat endogenog IgG-a započinje 1 – 2 tjedna nakon primjene imlifidaze i nastavlja se tijekom sljedećih tjedana.

Treba napomenuti da metode turbidimetrije/nefelometrije, koje se obično koriste u bolnicama za mjerenja ukupnog IgG-a, ne razlikuju različite IgG fragmente nastale nakon liječenja imlifidazom, te se stoga ne mogu koristiti za evaluaciju učinka liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Tri otvorena klinička ispitivanja s jednom skupinom u trajanju od šest mjeseci evaluirala su doziranje, djelotvornost i sigurnost imlifidaze kao pretransplantacijske terapije za smanjenje donor-specifičnog IgG-a i omogućavanje visokosenzibiliziranim kandidatima da postanu podobni za transplantaciju bubrega. Transplantaciji je podvrgnuto 46 bolesnika u dobi od 20 do 73 godine s dijagnosticiranom bubrežnom bolesti u završnom stadiju (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) i na dijalizi, 21 (46 %) žena i 25 (54 %) muškaraca. Svi su bolesnici bili senzibilizirani, 41 (89 %) visokosenzibilizirani (cPRA $\geq$ 80 %), od kojih je 33 (72 %) imalo cPRA $\geq$ 95 %. Svi bolesnici koji su prije liječenja imlifidazom imali pozitivan test križne reakcije postali su negativni unutar 24 sata. PKPD modeliranje pokazalo je da će dva sata nakon primjene 0,25 mg/kg imlifidaze test križne reakcije vjerojatno postati negativan u 96 % bolesnika, a nakon šest sati u najmanje 99,5 % bolesnika. Svih 46 bolesnika bilo je živo šest mjeseci nakon transplantacije, uz preživljenje bubrežnih presađaka od 93 %. Bubrežna funkcija povratila se na očekivani raspon za bolesnike s transplantiranim bubregom pri čemu je 90 % bolesnika imalo procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) od > 30 ml/min/1,73 m² nakon 6 mjeseci.

Ispitivanje 03 ocjenjivalo je sigurnost i djelotvornost imlifidaze u različitim režimima doziranja prije transplantacije bubrega u bolesnika s ESRD-om. Deset bolesnika liječeno je jednokratnom dozom imlifidaze 0,25 (n = 5) ili 0,5 (n = 5) mg/kg i podvrgnuto transplantaciji. Sedam bolesnika bilo je DSA pozitivno, a šest bolesnika bilo je pozitivno na testu križne reakcije prije liječenja imlifidazom. DSA se snizio u svih sedam bolesnika, a kod svih pozitivnih rezultata testa križne reakcije došlo je do konverzije u negativne nakon liječenja. Svih 10 bolesnika uspješno je podvrgnuto transplantaciji i imali su funkcionalni bubrežni šest mjeseci nakon transplantacije. Osam od 10 bolesnika imalo je eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Bolesnici su liječeni imunosupresivima, uključujući kortikosteroide, inhibitor kalcineurina, mofetilmikofenolata i i.v.Ig. U tri bolesnika se tijekom ispitivanja pojavio AMR, no niti jedan nije doveo do gubitka presađaka.

Ispitivanje 04 evaluiralo je djelotvornost i sigurnost imlifidaze u HLA visokosenzibiliziranih bolesnika. Uključeno je 17 bolesnika i liječeni su jednokratnom dozom od 0,24 mg/kg. Ukupno 15 bolesnika (88 %) bilo je DSA pozitivno, a 14 bolesnika (82 %) imalo je pozitivan test križne reakcije prije liječenja imlifidazom. DSA je snižen na razine prihvatljive za transplantaciju u svih bolesnika i svi su podvrgnuti transplantaciji u roku od nekoliko sati nakon liječenja imlifidazom. Ukupno 16 od 17 bolesnika imalo je funkcionalan bubrežni nakon šest mjeseci, a 15 bolesnika (94 %) imalo je eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Dva bolesnika iskusila su AMR, niti jedan nije doveo do gubitka presađaka. Bolesnici su liječeni imunosupresivima, uključujući kortikosteroide, inhibitor kalcineurina, mofetilmikofenolat, alemtuzumab i i.v.Ig.

Ispitivanje 06 evaluiralo je djelotvornost i sigurnost imlifidaze u uklanjanju DSA i konverziji pozitivnog testa križne reakcije u negativni u visokosenzibiliziranih bolesnika, omogućavajući tako transplantaciju. Svi uključeni bolesnici bili su na listi čekanja za transplantaciju bubrega i imali su pozitivan test križne reakcije s dostupnim darivateljem prije uključivanja u ispitivanje (uključujući 2 bolesnika s potvrđenim pozitivnim testom CDC križne reakcije na T-stanicama). Ukupno 18 bolesnika primilo je potpunu dozu 0,25 mg/kg imlifidaze, od kojih su 3 primila 2 doze u razmaku od 12 do 13 sati, što je rezultiralo cijepanjem IgG-a i konverzijom pozitivne križne reakcije u negativnu kod svih bolesnika. Kod 57 % analiziranih bolesnika došlo je do konverzije testa križne reakcije u roku od 2 sata, a kod 82 % u roku od 6 sati. Svi su bolesnici uspješno podvrgnuti transplantaciji, a njih 16 (89 %) imalo je funkcionalan bubrežni nakon šest mjeseci (uključujući 2 bolesnika s potvrđenim pozitivnim testom CDC križne reakcije na T-stanicama). Ukupno 15 bolesnika (94 %) imalo je eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Bolesnici su liječeni imunosupresivima, uključujući kortikosteroide, inhibitor kalcineurina, mofetilmikofenolat, rituksimab, i.v.Ig i alemtuzumab ili konjski imunoglobulin protiv timocita. U sedam bolesnika pojavio se aktivni AMR, a drugog bolesnika supklinički AMR, nijedan nije doveo do gubitka presađaka.

Dugoročno praćenje 46 bolesnika podvrgnutih transplantaciji iz prethodnih ispitivanja (02, 03, 04 i 06) je pokazalo da je 5 godina nakon transplantacije, ukupno preživljenje presatka (cenzurirano za smrt) 85 % (95 % CI [70 – 93]), a preživljenje bolesnika 92 % (95 % CI [77 – 97]). Pet godina nakon transplantacije 25 (83,3 %) od 30 bolesnika s procijenjenim eGFR-om imalo je $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Starije osobe

Tri bolesnika u dobi od 65 i više godina primali su imlifidazu prije transplantacije bubrega u kliničkim ispitivanjima. Ishodi u pogledu sigurnosti i djelotvornosti za te bolesnike bili su u skladu s ukupnom ispitivanom populacijom na temelju procjene prema preživljenju bolesnika i presatka, funkciji bubrega i akutnom odbacivanju.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja imlifidaze u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u transplantaciji bubrega (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika imlifidaze bila je usporediva u zdravih ispitanika i bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. Izloženost imlifidazi povećala se proporcionalno nakon jednokratne intravenske 15-minutne infuzije od 0,12 do 0,50 mg/kg tjelesne težine.

Maksimalna koncentracija ($C_{\max}$) imlifidaze uočena je na završetku ili ubrzo nakon završetka infuzije, sa srednjom vrijednošću 5,8 (4,2 – 8,9) $\mu\text{g/ml}$ nakon doze od 0,25 mg/kg. Za eliminaciju imlifidaze karakteristična je početna faza distribucije sa srednjom vrijednošću poluvijeka od 1,8 (0,6 – 3,6) sati i sporijom fazom eliminacije sa srednjom vrijednošću poluvijeka od 89 (60 – 238) sati. Srednji klirens (CL) bio je 1,8 (0,6 – 7,9) ml/h/kg , a volumen raspodjele (V_z) bio je 0,20 (0,06 – 0,55) l/kg tijekom faze eliminacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u kunića i pasa, te ispitivanja embrio-fetalnog razvoja u kunića. Zbog brzog i opsežnog razvoja antitijela na imlifidazu i povezanosti toksičnosti nakon ponovljene primjene, ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja nije bilo izvedivo. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza nije primijećena toksičnost za reproduktivne organe, ali potencijalni učinak imlifidaze na reproduktivne organe muškaraca i žena nije u potpunosti razjašnjen. Nisu provedena ispitivanja prenatalne ili postnatalne toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti jer je djelatna tvar protein i mala je vjerojatnost izravne interakcije s DNA ili drugim kromosomskim materijalom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
polisorbat 80
trometamol
dinatrijev edetat dihidrat
kloridna kiselina (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

18 mjeseci

Nakon rekonstitucije

Rekonstituirana otopina treba se odmah premjestiti iz bočice u vrećicu za infuziju.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni nakon rekonstitucije i razrjeđivanja dokazana je tijekom 24 sata na 2 °C – 8 °C i tijekom 4 sata na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah, osim u slučaju kada način rekonstitucije i razrjeđivanja isključuju rizik od mikrobiološke kontaminacije.

Ako se ne upotrijebi odmah, uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika. Otopinu je potrebno čuvati zaštićenu od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Idefirix se isporučuje u bočici (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (bromobutilna guma) i prstenom (aluminij) s *flip-off* kapicom.

Veličine pakiranja: 1 bočica ili 2 x 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija praška

U bočicu lijeka Idefirix ubrizgajte 1,2 ml sterilne vode za injekcije tako da vodu usmjerite na staklenu stijenku, a ne u prašak.

Lagano okrećite bočicu najmanje 30 sekundi kako bi se prašak potpuno otopio. Nemojte tresiti, tako da smanjite mogućnost stvaranja pjene. Bočica će sad sadržavati 10 mg/ml imlifidaze i iz nje se može povući do 1,1 ml otopine.

Rekonstituirana otopina mora biti bistra i bezbojna. Nemojte koristiti ako su prisutne vidljive čestice ili ako je otopina promijenila boju. Preporučuje se da rekonstituiranu otopinu iz bočice odmah prebacite u infuzijsku vrećicu.

Priprema otopine za infuziju

Polako dodajte odgovarajuću količinu rekonstituirane otopine imlifidaze u vrećicu za infuziju koja sadrži 50 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za infuziju. Infuzijsku vrećicu nekoliko puta preokrenite da biste temeljito promiješali otopinu. Infuzijsku vrećicu potrebno je zaštititi od svjetlosti. Mora se upotrebljavati komplet za infuziju s ugrađenim sterilnim, nepirogenim filtrom koji slabo veže proteine (veličina pore od 0,2 µm). Za više informacija o primjeni vidjeti dio 4.2.

Prije uporabe otopinu za infuziju potrebno je vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica ili promjena boje. Ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje, otopinu je potrebno baciti.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. kolovoza 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): za daljnje ispitivanje dugoročnog preživljenja presatka u bolesnika koji su se podvrgnuli transplantaciji bubrega nakon primjene lijeka Idefirix. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti i dostaviti rezultate praćenja ispitanika tijekom 5-godišnjeg prospektivnog opservacijskog nastavka ispitivanja.	prosinac 2030.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka Idefirix u visokosenzibiliziranih odraslih bolesnika s transplantacijom bubrega koji su imali pozitivan test križne reakcije na dostupnog preminulog darivatelja, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate kontroliranog, otvorenog ispitivanja nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje istražuje jednogodišnje stope preživljenja presatka u bolesnika s transplantacijom bubrega i pozitivnim testom križne reakcije na dostupnog preminulog darivatelja, nakon desenzibilizacije imlifidazom.	prosinac 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Idefirix 11 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
imlifidaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 11 mg imlifidaze.
Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži 10 mg imlifidaze.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, polisorbat 80, trometamol, dinatrijev edetat dihidrat i kloridna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica

2 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije rekonstitucije i primjene pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Idefirix 11 mg prašak za koncentrat
imlifidaza
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

11 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Idefirix 11 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju imlifidaza

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Idefirix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Idefirix
3. Kako primjenjivati Idefirix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Idefirix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Idefirix i za što se koristi

Idefirix sadržava djelatnu tvar imlifidazu, koja pripada skupini lijekova pod nazivom imunosupresivi. Primjenjuje se prije transplantacije (presađivanja) bubrega radi sprječavanja imunosnog sustava (obrambeni sustav tijela) da odbaci transplantirani bubrež.

Idefirix djeluje tako što razgrađuje vrstu antitijela prisutnu u tijelu, koja se zovu imunoglobulin G (IgG) i sudjeluju u uništavanju „stranih“ ili štetnih tvari.

Imlifidaza jest protein iz bakterije *Streptococcus pyogenes*.

2. Što morate znati prije nego primite Idefirix

Ne smijete primiti lijek Idefirix

- Ako ste alergični na imlifidazu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- Ako imate tešku infekciju.
- Ako imate krvni poremećaj poznat kao trombotična trombocitopenična purpura (TTP) koja dovodi do stvaranja krvnih ugrušaka u malim krvnim žilama u cijelom tijelu.

Upozorenja i mjere opreza

Reakcije povezane s infuzijom

Idefirix sadrži protein i može uzrokovati alergijske reakcije u nekih osoba. Primit ćete lijekove za smanjenje rizika od alergijske reakcije. Ako tijekom infuzije (ukapavanja u venu) lijeka dobijete bilo kakve simptome alergijske reakcije, kao što su jak osip, nedostatak zraka, osjećaj vrućine, navale crvenila, infuziju možda treba usporiti ili zaustaviti. Kada ti simptomi nestanu, ili dođe do poboljšanja, infuzija se može nastaviti.

Infekcije

IgG je važan jer štiti od infekcija. Budući da Idefirix razgrađuje IgG, primit ćete antibiotike radi smanjenja rizika od infekcije.

Odbacivanje presatka posredovano antitijelima

Vaše će tijelo stvoriti nova antitijela IgG koja mogu napasti transplantirani bubreg. Vaš će Vas liječnik pažljivo pratiti i primit ćete lijekove za smanjenje rizika od odbacivanja.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nisu provedena ispitivanja za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Idefirix

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili ste nedavno primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Idefirix može utjecati na način djelovanja nekih lijekova te će se njihovo doziranje možda morati prilagoditi.

Kako Idefirix razgrađuje IgG, lijekovi na bazi IgG-a možda neće djelovati ako se daju istovremeno s lijekom Idefirix. To obuhvaća sljedeće lijekove:

- basiliksimab (koristi se za sprječavanje odbacivanja presatka bubrega)
- rituksimab (koristi se za liječenje raka poput neHodgkinova limfoma i kronične limfocitne leukemije te upalnih bolesti poput reumatoidnog artritisa)
- alemtuzumab (koristi se za liječenje oblika multiple skleroze)
- adalimumab (koristi se za liječenje upalnih bolesti kao što su reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijaza, Crohnova bolest i ulcerozni kolitis)
- denosumab (koristi se za liječenje osteoporoze)
- belatacept (koristi se za sprječavanje odbacivanja presatka bubrega)
- etanercept (koristi se za liječenje upalnih bolesti poput reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze)
- kunićji imunoglobulin protiv timocita (rATG) (koristi se za sprječavanje odbacivanja presatka bubrega)
- intravenski imunoglobulin (i.v.Ig) (koristi se za povećanje abnormalno niskih razina imunoglobulina u krvi ili za liječenje upalnih bolesti poput Guillain-Barréova sindroma, Kawasakijske bolesti i kronične upalne demijelinizirajuće polineuropatije).

Trudnoća i dojenje

Idefirix se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Odmah se obratite svojem liječniku ako mislite da biste mogli biti trudni.

Nije poznato izlučuje li se Idefirix u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti akoimate Idefirix.

Idefirix sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Idefirix

Idefirix će propisati liječnik s iskustvom u transplantaciji bubrega, a primijenit će se u bolnici. Lijek će se dati infuzijom u venu (intravenski) tijekom približno 15 minuta.

Zdravstveni radnik izračunat će odgovarajuću dozu na temelju Vaše težine. Idefirix se obično daje kao jednokratna doza, ali Vaš liječnik može odlučiti dati drugu dozu prije transplantacije.

Informacije za zdravstvene radnike o izračunavanju doze, pripremi i infuziji lijeka Idefirix nalaze se na kraju ove upute.

Ako primite više lijeka Idefirix nego što ste trebali

Tijekom i nakon infuzije, bit ćete pod pomnim nadzorom. Zdravstveni radnici provjerit će ima li nuspojava.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- znakove infekcije kao što su vrućica, zimica, kašalj, osjećaj slabosti ili opće loše osjećanje (vrlo često - mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- znakove infuzijske reakcije kao što su jaki osip, nedostatak zraka, osjećaj vrućine, navale crvenila (često - mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- mišićnu bol ili umor (simptome mialgije) (često - mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).

Ostale nuspojave uključuju:

često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcije: infekcija pluća (upala pluća), infekcija krvi (sepsa), trbušna infekcija, infekcija gornjih dišnih putova, adenovirusna infekcija, parvovirusna infekcija, infekcija mokraćnog sustava, gripa, infekcija rana, postoperativna infekcija rane, infekcija na mjestu katetera
- odbacivanje presatka: (IgG antitijela pokušat će odbaciti transplantirani bubreg i možete osjećati opću nelagodu)
- visok ili nizak krvni tlak (simptom niskog krvnog tlaka može biti omaglica, a simptom visokog krvnog tlaka može biti glavobolja)
- pad broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- omaglica pri promjeni položaja tijela, npr. prilikom ustajanja
- glavobolja
- prsnuće krvnih žila u oku
- oslabljen vid
- ubrzan puls
- bol na mjestu primjene infuzije
- povišeni jetreni enzimi (vidljivo u nalazima krvi).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Idefirix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece. Idefirix se čuva u bolničkoj ljekarni.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni nakon rekonstitucije i razrjeđivanja dokazana je tijekom 24 sata na 2 °C – 8 °C i tijekom 4 sata na 25 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje nakon rekonstitucije.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Idefirix sadrži

- Djelatna tvar je imlifidaza. Jedna bočica sadrži 11 mg imlifidaze. Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži 10 mg imlifidaze.
- Drugi sastojci su manitol, polisorbit 80, trometamol, dinatrijev edetat dihidrat i kloridna kiselina (za prilagodbu pH). Vidjeti dio 2. „Idefirix sadrži natrij”.

Kako Idefirix izgleda i sadržaj pakiranja

- Idefirix se isporučuje u obliku staklene bočice koja sadrži prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat). Prašak je bijeli liofilizat u obliku kogačića.
- Pakiranja sadrže jednu ili dvije bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Rekonstitucija praška

U bočicu lijeka Idefirix ubrizgajte 1,2 ml sterilne vode za injekcije tako da vodu usmjerite na staklenu stijenku, a ne u prašak.

Lagano okrećite bočicu najmanje 30 sekundi kako bi se prašak potpuno otopio. Nemojte tresite, tako da smanjite mogućnost stvaranja pjene. Bočica će sad sadržavati 10 mg/ml imlifidaze i iz nje se može povući do 1,1 ml otopine.

Rekonstituirana otopina mora biti bistra i bezbojna. Nemojte koristiti ako su prisutne vidljive čestice ili ako je otopina promijenila boju. Preporučuje se da rekonstituiranu otopinu iz bočice odmah prebacite u infuzijsku vrećicu.

Priprema otopine za infuziju

Polako dodajte odgovarajuću količinu rekonstituirane otopine imlifidaze u vrećicu za infuziju koja sadrži 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za infuziju. Infuzijsku vrećicu nekoliko puta preokrenite da biste temeljito promiješali otopinu. Infuzijsku vrećicu potrebno je zaštititi od svjetlosti.

Prije uporabe otopinu za infuziju potrebno je vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica ili promjena boje. Ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje, otopinu je potrebno baciti.

Primjena

Cjelokupnu, potpuno razrijeđenu infuziju potrebno je davati kroz razdoblje od 15 minuta, a treba je davati infuzijskim setom sa sterilnim, ugrađenim (*inline*), nepirogenim filtrom s niskim vezanjem proteina (veličina pora od 0,2 μ m). Na kraju infuzije, ispiranje intravenske linije 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za infuziju osiguravat će da bolesnik primi potpunu dozu. Nemojte čuvati neiskorišteni dio infuzijske otopine za kasniju uporabu.