ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Idefirix 11 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 11 mg di imlifidase prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Dopo la ricostituzione e la diluizione, ogni mL di concentrato contiene 10 mg di imlifidase.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

La polvere è un agglomerato di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Idefirix è indicato per il trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un crossmatch positivo contro un donatore deceduto disponibile. L'uso di Idefirix deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere prescritto e supervisionato da medici specialisti esperti nella gestione della terapia immunosoppressiva e di pazienti sensibilizzati che necessitano di un trapianto di rene.

Imlifidase deve essere utilizzato esclusivamente in ambiente ospedaliero.

Posologia

La dose si basa sul peso corporeo (kg) del paziente. La dose raccomandata è di 0,25 mg/kg in un'unica somministrazione preferibilmente nell'arco delle 24 ore antecedenti al trapianto. Nella maggior parte dei pazienti è sufficiente una dose per la conversione del crossmatch; tuttavia, se necessario, è possibile somministrare una seconda dose entro 24 ore dalla prima dose.

Dopo il trattamento con imlifidase, la conversione del crossmatch da positivo a negativo deve essere confermata prima del trapianto (vedere paragrafo 4.4).

Deve essere somministrata una premedicazione con corticosteroidi e antistaminici per ridurre il rischio di reazioni all'infusione, secondo le procedure del centro trapianti.

Poiché le infezioni delle vie respiratorie sono le infezioni più comuni nei pazienti con ipogammaglobulinemia, si deve aggiungere allo standard di cura, per 4 settimane, una profilassi antibiotica orale contro gli agenti patogeni delle vie respiratorie (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con imlifidase devono inoltre ricevere agenti di deplezione delle cellule T con o senza agenti di deplezione delle cellule B, come previsto dallo standard di cura (vedere paragrafo 5.1), in quanto imlifidase non elimina la necessità della terapia immunosoppressiva standard.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

I dati sull'uso in pazienti di età superiore ai 65 anni sono limitati, ma non vi sono prove che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in questi pazienti.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di imlifidase in pazienti con compromissione epatica moderata o severa non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di imlifidase nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Idefirix è solo per uso endovenoso a seguito di ricostituzione e diluizione.

L'intera infusione, completamente diluita, deve essere somministrata nell'arco di 15 minuti mediante un set di infusione e un filtro sterile, in linea, apirogeno e a basso legame proteico (dimensione dei pori di 0,2 µm). Dopo la somministrazione, si raccomanda di pulire il catetere endovenoso con liquido di infusione per assicurare la somministrazione della dose completa. Non conservare eventuali parti non usate della soluzione per infusione ai fini del riutilizzo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave infezione in corso.
- Porpora trombotica trombocitopenica (PTT). I pazienti con questa malattia del sangue possono essere a rischio di sviluppare malattia da siero.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici sono state segnalate reazioni correlate all'infusione con la somministrazione di imlifidase (vedere paragrafo 4.8). In presenza di gravi reazioni allergiche o anafilattiche, la terapia con imlifidase deve essere sospesa immediatamente e deve essere iniziata una terapia adeguata. È possibile gestire reazioni correlate all'infusione lievi o moderate che si verificano durante il trattamento con imlifidase interrompendo temporaneamente l'infusione e/o somministrando medicinali, quali antistaminici, antipiretici e corticosteroidi. Dopo l'attenuazione dei sintomi è possibile ricominciare l'infusione interrotta.

Infezione e profilassi infettiva

Per il trapianto di rene, le infezioni gravi in corso di qualsiasi origine (batterica, virale o fungina) sono considerate una controindicazione e le infezioni croniche come quelle da HBV o HIV devono essere opportunamente controllate. Occorre considerare la riduzione temporanea delle IgG per effetto di imlifidase. Le infezioni più comuni nei pazienti con ipogammaglobulinemia sono le infezioni delle vie respiratorie. Pertanto, oltre alla profilassi infettiva standard nei trapianti di rene in generale (contro *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus e *candida* orale), tutti i pazienti devono anche sottoporsi, per 4 settimane, a una profilassi antibiotica orale contro gli agenti patogeni delle vie respiratorie. Qualora un paziente, per qualsiasi motivo, non dovesse sottoporsi al trapianto dopo il trattamento con imlifidase, la profilassi antibiotica orale contro gli agenti patogeni delle vie respiratorie deve essere somministrata comunque per 4 settimane.

L'uso di imlifidase insieme a terapie di deplezione delle cellule T con o senza terapie di deplezione delle cellule B della memoria può aumentare il rischio di riattivazione di vaccini vivi attenuati e/o di tubercolosi latente.

Vaccinazioni

A causa dei ridotti livelli di IgG dopo il trattamento con imlifidase, esiste il rischio di una riduzione temporanea della protezione vaccinica per le 4 settimane successive al trattamento con imlifidase.

Rigetto anticorpo-mediato (*antibody-mediated rejection, AMR*)

L'AMR può verificarsi a seguito dell'effetto rebound degli anticorpi specifici del donatore (*donor-specific antibodies, DSA*). I pazienti con livelli molto elevati di DSA prima del trapianto hanno maggiori probabilità di manifestare un AMR precoce che richiede un intervento. La maggior parte dei pazienti degli studi clinici ha subito un effetto rebound dei DSA che ha raggiunto un picco tra 7 e 21 giorni dopo il trattamento con imlifidase, e circa il 30% dei pazienti ha manifestato AMR. Tutti i pazienti che hanno presentato AMR negli studi clinici sono stati trattati con successo con lo standard di cura. La ricomparsa di DSA e l'aumento del rischio di AMR in pazienti altamente sensibilizzati richiedono una precedente esperienza del medico nel trattamento dei pazienti sensibilizzati nonché risorse e preparazione nella diagnosi e nel trattamento di AMR acuti secondo gli standard di pratica clinica. Il trattamento dei pazienti deve includere un attento monitoraggio degli anticorpi anti-HLA (antigene leucocitario umano) e della creatinina sierica o plasmatica e la pronta esecuzione di biopsie in caso di sospetto AMR.

Pazienti con un test di crossmatch positivo in citotossicità complemento-dipendente (*complement-dependent cytotoxicity, CDC*) da cellule T

L'esperienza in pazienti con un test di crossmatch positivo in CDC contro le cellule T confermato prima del trattamento con imlifidase (vedere paragrafo 5.1) è molto limitata.

Immunogenicità

La potenziale influenza degli anticorpi anti-implifidase (anticorpi anti-farmaco / *anti-drug antibodies / ADA*) sull'efficacia e sulla sicurezza di una seconda dose di imlifidase somministrata entro 24 ore dalla prima dovrebbe essere trascurabile, poiché la produzione di ADA in risposta alla prima dose non ha ancora iniziato a svilupparsi.

Conferma della conversione del crossmatch

Ogni ospedale deve seguire il proprio protocollo standard per la conferma della conversione del crossmatch da positivo a negativo. Se si utilizza un crossmatch in citotossicità complemento-dipendente (*complement-dependent cytotoxicity crossmatch, CDCXM*), occorre prendere in considerazione quanto segue per evitare risultati falsi positivi. È necessario inattivare le IgM per poter valutare in modo specifico la capacità citotossica delle IgG. Deve essere evitato il

ricorso a una fase di uso della globulina anti-umana (*anti-human globulin*, AHG). In caso contrario, deve essere confermato che l'AHG è diretta contro la parte Fc e non contro la parte Fab dell'IgG. L'uso di AHG, diretta contro la parte Fab, non consentirà la lettura corretta di un CDCXM in un paziente trattato con imlifidase.

Medicinali a base di anticorpi

Imlifidase è una cisteina proteasi che scinde in particolare le IgG. Di conseguenza, i medicinali a base di IgG possono essere inattivati se somministrati in concomitanza con imlifidase. I medicinali a base di anticorpi scissi da imlifidase comprendono, tra gli altri, basiliximab, rituximab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept, globulina antitimocitaria di coniglio (rATG) e immunoglobulina endovenosa (IVIg) (vedere paragrafo 4.5 per gli intervalli di tempo raccomandati tra la somministrazione di imlifidase e i medicinali a base di anticorpi).

L'IVIg può contenere anticorpi neutralizzanti contro imlifidase, che possono inattivarlo qualora l'IVIg venga somministrata prima (vedere paragrafo 4.5).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Imlifidase scinde in particolare le IgG; la specificità di specie determina la degradazione di tutte le sottoclassi di IgG umane e di coniglio. Di conseguenza, i medicinali a base di IgG umane o di coniglio possono essere inattivati se somministrati in concomitanza con imlifidase. I medicinali a base di anticorpi scissi da imlifidase comprendono, tra gli altri, basiliximab, rituximab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept, rATG e IVIg.

Imlifidase non degrada la globulina anti-timocitaria equina e non è necessario alcun intervallo di tempo tra una somministrazione e l'altra. Eculizumab non viene scisso da imlifidase alla dose raccomandata.

Tabella 1 Intervalli di tempo raccomandati per la somministrazione di medicinali a base di anticorpi a seguito della somministrazione di imlifidase

Medicinale	Intervallo di tempo raccomandato a seguito della somministrazione di 0,25 mg/kg di imlifidase
globulina antitimocitaria equina, eculizumab	nessun intervallo di tempo necessario (la somministrazione può essere concomitante con quella di imlifidase)
immunoglobulina endovenosa (IVIg)	12 ore
alemtuzumab, adalimumab, basiliximab, denosumab, etanercept, rituximab	4 giorni
globulina di coniglio anti-timociti umani (<i>anti-human thymocyte globulin</i> , rATG), belatacept	1 settimana

Inoltre, l'IVIg può contenere anticorpi neutralizzanti contro imlifidase, che possono inattivarlo qualora l'IVIg venga somministrata prima. Occorre prendere in considerazione l'emivita dell'IVIg (3-4 settimane) prima della somministrazione di imlifidase a pazienti trattati con la suddetta immunoglobulina. Negli studi clinici l'IVIg non è stata somministrata nelle 4 settimane antecedenti l'infusione di imlifidase.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di imlifidase in donne in gravidanza, poiché la gravidanza rappresenta una controindicazione al trapianto di rene.

Gli studi sui conigli non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di imlifidase per quanto riguarda lo sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Idefirix durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se imlifidase sia escreto nel latte materno. Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto prima dell'esposizione a Idefirix.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici sulla fertilità e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, le reazioni avverse gravi più comuni sono state: infezione polmonare (5,6%) e sepsi (3,7%). Le reazioni avverse più comuni sono state: infezioni (16,7%) (tra cui infezione polmonare (5,6%), infezione delle vie urinarie (5,6%) e sepsi (3,7%)), dolore in sede di infusione (3,7%), reazioni correlate all'infusione (3,7%), alanina aminotransferasi aumentata (3,7%), aspartato aminotransferasi aumentata (3,7%), mialgia (3,7%), cefalea (3,7%) e rossore (3,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state individuate negli studi clinici (N = 54).

Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla relativa categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa/ Frequenza	
	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni	Infezione batterica e virale	Infezione dell'addome Infezione da adenovirus Infezione in sede di catetere Infezione Influenza Infezione da parvovirus Infezione polmonare Infezione post-operatoria di ferita Sepsi Infezione delle vie respiratorie superiori Infezione delle vie urinarie Infezione di ferita
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia
Disturbi del sistema immunitario		Rigetto di trapianto
Patologie del sistema nervoso		Capogiro posturale Cefalea
Patologie dell'occhio		Emorragia della sclera Compromissione della visione
Patologie cardiache		Tachicardia sinusale
Patologie vascolari		Rossore Ipertensione Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sensazione di caldo Dolore in sede di infusione
Esami diagnostici		Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazioni correlate all'infusione

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

Negli studi clinici, il 16,7% dei pazienti ha manifestato un'infezione: nove infezioni sono state gravi e valutate come correlate a imlifidase, di cui 5 sono comparse nell'arco di 30 giorni dal trattamento con imlifidase. Otto delle 9 infezioni gravi correlate hanno avuto una durata inferiore a 30 giorni.

L'incidenza e l'andamento (incluso l'agente infettivo) di infezioni severe o gravi non sono risultati diversi da quelli osservati nei pazienti sottoposti a trapianto di rene in generale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate all'infusione

Reazioni correlate all'infusione, tra cui dispnea e rossore, sono state segnalate nel 5,6% dei pazienti; una reazione ha portato all'interruzione dell'infusione di imlifidase e alla mancata esecuzione del trapianto. Ad eccezione di un evento di eruzione cutanea lieve, tutte le reazioni correlate all'infusione sono comparse il giorno dell'infusione di imlifidase e si sono risolte nell'arco di 90 minuti (vedere paragrafo 4.4).

Mialgia

Mialgia è stata segnalata per 2 pazienti (3,7%) degli studi clinici. Uno dei pazienti ha presentato una mialgia severa senza che si riscontrassero danni muscolari.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili esperienze con dosi superiori a quelle raccomandate. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato attentamente e trattato in modo sintomatico.

Non esiste un antidoto specifico, ma la deplezione delle IgG può essere ripristinata grazie alla somministrazione di IVIg.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA41.

Meccanismo d'azione

Imlifidase è una cisteina proteasi derivata dall'enzima di degradazione dell'immunoglobulina G (IgG) dello *Streptococcus pyogenes* che scinde le catene pesanti di tutte le sottoclassi di IgG umane ma non di altre immunoglobuline. La scissione delle IgG porta all'eliminazione delle funzioni effettrici Fc-dipendenti, tra cui la CDC e la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Scindendo tutte le IgG, imlifidase riduce il livello di DSA, consentendo così il trapianto.

Effetti farmacodinamici

Studi clinici hanno dimostrato che le IgG sono state scisse nell'arco di poche ore dalla somministrazione di 0,25 mg/kg di imlifidase. Non è stato osservato alcun incremento precoce delle IgG plasmatiche dovuto al reflusso di IgG non scisse dal compartimento extravascolare, il che indica che imlifidase non scinde solo le IgG plasmatiche ma tutti i tipi di IgG, comprese le IgG

extravascolari. La ricomparsa di IgG endogene avviene 1-2 settimane dopo la somministrazione di imlifidase e continua nelle settimane successive.

Si noti che i metodi di turbidimetria/nefelometria, comunemente usati negli ospedali per le misurazioni delle IgG totali, non fanno una distinzione tra i diversi frammenti di IgG generati a seguito del trattamento con imlifidase e, dunque, non possono essere utilizzati per valutare l'effetto del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

Tre studi clinici in aperto, a braccio singolo, della durata di 6 mesi, hanno valutato il regime posologico, l'efficacia e la sicurezza di imlifidase come trattamento pre-trapianto al fine di ridurre le IgG specifiche del donatore e consentire ai candidati al trapianto altamente sensibilizzati di risultare idonei al trapianto di rene. Sono stati sottoposti a trapianto 46 pazienti di età compresa tra 20 e 73 anni, tutti con diagnosi di malattia renale allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) e in dialisi, 21 (46%) donne e 25 (54%) uomini. Tutti i pazienti erano sensibilizzati e 41 (89%) erano altamente sensibilizzati (cPRA $\geq$ 80%), di cui 33 (72%) con cPRA $\geq$ 95%. Tutti i pazienti positivi al crossmatch prima del trattamento con imlifidase sono stati convertiti in negativi nell'arco di 24 ore. La modellazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) ha mostrato che, dopo 2 ore dalla somministrazione di 0,25 mg/kg di imlifidase, un test di crossmatch diviene probabilmente negativo nel 96% dei pazienti, e dopo 6 ore, in almeno il 99,5% dei pazienti. Tutti e 46 i pazienti erano vivi dopo 6 mesi con una sopravvivenza del rene trapiantato pari al 93%. La funzione renale è stata riportata all'intervallo previsto per i pazienti sottoposti a trapianto di rene e il 90% dei pazienti presentava una velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) stimata di > 30 mL/min/1,73 m² al sesto mese.

Lo studio 03 ha valutato la sicurezza e l'efficacia di imlifidase a diversi regimi posologici prima del trapianto di rene in pazienti con ESRD. Dieci pazienti sono stati trattati con una dose singola di 0,25 (n = 5) o 0,5 (n = 5) mg/kg di imlifidase e sottoposti a trapianto. Prima del trattamento con imlifidase 7 pazienti erano DSA-positivi e 6 pazienti presentavano un crossmatch positivo. Dopo il trattamento, in tutti e 7 i pazienti i DSA sono diminuiti e tutti i crossmatch positivi sono stati convertiti in negativi. Tutti e 10 i pazienti sono stati sottoposti a trapianto con successo e avevano un rene funzionante al sesto mese. Otto dei 10 pazienti presentavano una eGFR > 30 mL/min/1,73 m². I pazienti hanno ricevuto un trattamento immunosoppressivo comprendente corticosteroidi, inibitori della calcineurina, micofenolato mofetile e IVIg. Tre pazienti hanno manifestato AMR durante lo studio, ma nessuno ha determinato la perdita del trapianto.

Lo studio 04 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di imlifidase in pazienti altamente sensibilizzati agli anticorpi HLA. È stato condotto su 17 pazienti trattati con una dose singola di 0,24 mg/kg. Prima del trattamento con imlifidase, 15 (88%) pazienti erano DSA-positivi e 14 (82%) pazienti presentavano un crossmatch positivo. In tutti i pazienti i DSA sono scesi a livelli accettabili per il trapianto e tutti i pazienti sono stati sottoposti a trapianto nell'arco di poche ore dal trattamento con imlifidase. A 6 mesi, 16 dei 17 pazienti avevano un rene funzionante e 15 (94%) pazienti avevano una eGFR > 30 mL/min/1,73 m². Due pazienti hanno manifestato AMR ma senza perdita del trapianto. I pazienti hanno ricevuto un trattamento immunosoppressivo comprendente corticosteroidi, inibitori della calcineurina, micofenolato mofetile, alemtuzumab e IVIg.

Lo studio 06 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di imlifidase nella rimozione dei DSA e nella conversione di un crossmatch positivo in negativo in pazienti altamente sensibilizzati, consentendo pertanto il trapianto. Tutti i pazienti dello studio erano in lista d'attesa per il trapianto di rene e presentavano un crossmatch positivo contro il relativo donatore disponibile prima dell'inclusione nello studio (tra cui 2 pazienti con un test di crossmatch positivo in CDC contro le cellule T confermato). La dose completa di 0,25 mg/kg di imlifidase è stata somministrata a 18 pazienti, 3 dei quali hanno ricevuto 2 dosi a distanza di 12-13 ore l'una dall'altra, portando alla scissione delle IgG e alla conversione di un crossmatch positivo in negativo in tutti i pazienti. Il crossmatch del 57% dei pazienti analizzati è stato convertito nell'arco di 2 ore e quello dell'82% nell'arco di 6 ore. Tutti i pazienti sono

stati sottoposti a trapianto con successo e 16 (89%) avevano un rene funzionante dopo 6 mesi (tra cui i 2 pazienti con un test di crossmatch positivo in CDC contro le cellule T confermato). Quindici (94%) pazienti presentavano una eGFR > 30 mL/min/1,73 m². I pazienti hanno ricevuto un trattamento immunosoppressivo comprendente corticosteroidi, inibitori della calcineurina, micofenolato mofetile, rituximab, IVIg e alemtuzumab o globulina antitimocitaria equina. Sette pazienti hanno manifestato un AMR attivo e un altro paziente ha manifestato un AMR in forma subclinica, ma in nessun caso con la perdita del trapianto.

Il follow-up a lungo termine degli studi 02, 03, 04 e 06, su 46 pazienti trapiantati, ha mostrato che a 5 anni dal trapianto, la sopravvivenza complessiva dell'organo (*death-censored*) è stata dell'85% (IC al 95% [70-93]) e la sopravvivenza del paziente è stata del 92% (IC al 95% [77-97]).

A 5 anni dal trapianto, 25 (83,3%) dei 30 pazienti, con valutazione eGFR, avevano un valore di eGFR $\geq$ 30 mL/min/1,73 m².

Anziani

Negli studi clinici, a tre pazienti di età pari e superiore a 65 anni è stato somministrato imlifidase prima del trapianto di rene. I risultati relativi alla sicurezza e all'efficacia per questi pazienti erano coerenti con quelli della popolazione complessiva dello studio, secondo la valutazione basata sulla sopravvivenza del paziente e del trapianto, sulla funzione renale e sul rigetto acuto.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con imlifidase in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trapianto di rene (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di imlifidase è risultata paragonabile nei soggetti sani e nei pazienti con ESRD. L'esposizione a imlifidase è aumentata proporzionalmente dopo una singola infusione endovenosa della durata di 15 minuti di 0,12-0,50 mg/kg di peso corporeo.

La concentrazione massima (C_{max}) di imlifidase è stata osservata alla fine o subito dopo la fine dell'infusione, con una media di 5,8 (4,2-8,9) µg/mL in seguito a una dose di 0,25 mg/kg.

L'eliminazione di imlifidase è stata caratterizzata da una fase iniziale di distribuzione con un'emivita media di 1,8 (0,6-3,6) ore e da una fase di eliminazione più lenta con un'emivita media di 89 (60-238) ore. La clearance (CL) media è stata di 1,8 (0,6-7,9) mL/h/kg e il volume di distribuzione (V_z) è stato di 0,20 (0,06-0,55) L/kg durante la fase di eliminazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi di tossicità a dosi ripetute su conigli e cani e di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale su conigli. A causa del rapido ed esteso sviluppo di anticorpi anti-implifidase e della tossicità associata alle somministrazioni ripetute, non è stato possibile eseguire uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce. Negli studi di tossicità a dosi ripetute non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi riproduttivi, ma il potenziale effetto di imlifidase sugli organi riproduttivi maschili e femminili non è stato completamente affrontato. Non sono stati condotti studi sulla tossicità pre o postnatale. Non sono stati effettuati studi di genotossicità in quanto il principio attivo è una proteina ed è improbabile che interagisca direttamente con il DNA o altro materiale cromosomico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polisorbato 80
Trometamolo
Disodio edetato diidrato
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

18 mesi

Dopo la ricostituzione

La soluzione ricostituita deve essere trasferita immediatamente dal flaconcino alla sacca per infusione.

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la ricostituzione e la diluizione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C e per 4 ore a una temperatura di 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente, a meno che il metodo di ricostituzione e diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica.

In caso contrario, l'utilizzatore è responsabile delle condizioni di conservazione durante l'uso. La soluzione deve essere conservata al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione o la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Idefirix viene fornito in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (gomma bromobutilica) e un sigillo (alluminio) rimovibile.

Confezioni da 1 flaconcino oppure da 2 x 1 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione della polvere

Inserire 1,2 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino di Idefirix, avendo cura di direzionare l'acqua verso la parete di vetro e non verso la polvere.

Agitare delicatamente il flaconcino per almeno 30 secondi al fine di sciogliere completamente la polvere. Non scuotere, in modo da ridurre al minimo la possibilità di formazione di schiuma. A questo punto il flaconcino contiene imlifidase 10 mg/mL ed è possibile aspirare fino a 1,1 mL di soluzione.

La soluzione ricostituita deve essere limpida e incolore. In caso di alterazione del colore o presenza di particelle, non utilizzare la soluzione. Si raccomanda di trasferire immediatamente la soluzione ricostituita dal flaconcino alla sacca per infusione.

Preparazione della soluzione per infusione

Aggiungere lentamente la giusta quantità di soluzione di imlifidase ricostituita in una sacca per infusione contenente 50 mL di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Capovolgere più volte la sacca per infusione in modo da miscelare accuratamente la soluzione. La sacca per infusione deve essere tenuta al riparo dalla luce. Deve essere utilizzato un set per infusione con filtro sterile, in linea, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori di 0,2 µm). Per ulteriori informazioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

Prima dell'uso, la soluzione per infusione deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Eliminare la soluzione nel caso si osservi la presenza di particolato o l'alterazione del colore.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 agosto 2020
Data del rinnovo più recente: 17 luglio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di esaminare in modo approfondito la sopravvivenza a lungo termine del trapianto in pazienti che hanno subito un trapianto di rene dopo la somministrazione di Idefirix. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio di follow-up osservazionale prospettico della durata di 5 anni.	Dicembre 2030

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Idefirix in pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un crossmatch positivo contro un donatore deceduto disponibile, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio post-approvazione, controllato, in aperto, che esamini il tasso di sopravvivenza a 1 anno del trapianto in pazienti che necessitano di trapianto di rene con crossmatch positivo contro un donatore deceduto a seguito di desensibilizzazione con imlifidase.	Dicembre 2025

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Idefirix 11 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
imlifidase

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 11 mg di imlifidase.
Dopo la ricostituzione, ogni mL di concentrato contiene 10 mg di imlifidase.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, polisorbato 80, trometamolo, disodio edetato diidrato e acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino

2 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima della ricostituzione e dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Idefirix 11 mg polvere per concentrato
imlifidase
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

11 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Idefirix 11 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione imlifidase

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Idefirix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Idefirix
3. Come usare Idefirix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Idefirix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Idefirix e a cosa serve

Idefirix contiene il principio attivo imlifidase appartenente a un gruppo di medicinali denominati immunosoppressori. Viene somministrato prima del trapianto di rene per evitare che il sistema immunitario (le difese dell'organismo) rigetti il rene donato.

Idefirix agisce scomponendo un tipo di anticorpo dell'organismo chiamato immunoglobulina G (IgG), coinvolto nella distruzione di sostanze estranee o nocive.

Imlifidase è una proteina di un batterio chiamato *Streptococcus pyogenes*.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Idefirix

Non le deve essere somministrato Idefirix

- se è allergico a imlifidase o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha un'infezione grave;
- se soffre di una malattia del sangue chiamata porpora trombotica trombocitopenica (PTT), che provoca la formazione di coaguli di sangue nei piccoli vasi sanguigni in tutto l'organismo.

Avvertenze e precauzioni

Reazioni all'infusione

Idefirix contiene una proteina che può causare reazioni allergiche in alcune persone. Le verranno somministrati medicinali per ridurre il rischio di reazione allergica. Se manifesta un qualsiasi sintomo di reazione allergica durante l'infusione ("flebo"), quali eruzione cutanea grave, respiro affannoso, sensazione di caldo o rossore, potrebbe essere necessario rallentare o interrompere l'infusione. Nel momento in cui questi sintomi spariscono o migliorano, è possibile continuare l'infusione.

Infezioni

Le IgG sono importanti per la protezione contro le infezioni. Poiché Idefirix le scompone, le verranno somministrati antibiotici al fine di ridurre il rischio di infezioni.

Rigetto anticorpo-mediato (antibody-mediated rejection, AMR)

L'organismo produrrà nuovi anticorpi IgG, che potrebbero attaccare il rene trapiantato. Il medico la terrà sotto attenta osservazione e le somministrerà medicinali per ridurre il rischio di rigetto.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Idefirix

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Idefirix può influenzare il meccanismo d'azione di alcuni medicinali e può rendersi pertanto necessario modificare la dose di questi ultimi.

Poiché Idefirix scompone le IgG, i medicinali a base di IgG potrebbero non agire se somministrati in concomitanza. Questo vale per i seguenti medicinali:

- basiliximab (utilizzato per la prevenzione del rigetto dei trapianti di rene),
- rituximab (utilizzato per il trattamento di tipi di cancro quali il linfoma non-Hodgkin e la leucemia linfocitica cronica, e di malattie infiammatorie quali l'artrite reumatoide),
- alemtuzumab (utilizzato per il trattamento di una forma di sclerosi multipla),
- adalimumab (utilizzato per il trattamento di malattie infiammatorie quali artrite reumatoide, spondilite anchilosante, psoriasi, malattia di Crohn e colite ulcerosa),
- denosumab (utilizzato per il trattamento dell'osteoporosi),
- belatacept (utilizzato per la prevenzione del rigetto dei trapianti di rene),
- etanercept (utilizzato per il trattamento di malattie infiammatorie quali artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi),
- globulina di coniglio anti-timociti (rATG) (utilizzata per la prevenzione del rigetto dei trapianti di rene),
- immunoglobulina endovenosa (IVIg) (utilizzata per l'incremento dei livelli eccessivamente bassi di immunoglobuline nel sangue o per il trattamento di malattie infiammatorie quali la sindrome di Guillain-Barré, la malattia di Kawasaki e la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica).

Gravidanza e allattamento

Idefirix non è raccomandato durante la gravidanza.

Se sospetta una gravidanza, si rivolga al medico.

Non è noto se Idefirix passi nel latte materno. Non deve allattare se è in trattamento con Idefirix.

Idefirix contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Idefirix

Idefirix sarà prescritto da un medico esperto nel trapianto di rene e dovrà essere usato in ambiente ospedaliero. Il medicinale sarà somministrato per infusione in vena nell'arco di circa 15 minuti.

Un operatore sanitario calcolerà la dose giusta per lei in base al suo peso. In genere, viene somministrata una dose singola di Idefirix, ma il medico può decidere di somministrarne una seconda prima del trapianto.

Le informazioni per gli operatori sanitari sul calcolo della dose, sulla preparazione e sull'infusione di Idefirix sono riportate alla fine di questo foglio.

Se le viene somministrato più Idefirix di quanto è necessario

Sarà tenuto sotto attenta osservazione durante e dopo l'infusione. Gli operatori sanitari verificheranno la comparsa di eventuali effetti indesiderati.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:

- segni di infezione, come febbre, brividi, tosse, sensazione di debolezza o di malessere generale (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10);
- segni di una reazione all'infusione, come eruzione cutanea grave, respiro affannoso, sensazione di caldo, rossore (comune: può interessare fino a 1 persona su 10);
- dolori muscolari o stanchezza (sintomi della mialgia) (comune: può interessare fino a 1 persona su 10).

Altri effetti indesiderati includono:

comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni: infezione polmonare (polmonite), infezioni del sangue (sepsi), infezione addominale, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione da adenovirus, infezione da parvovirus, infezione delle vie urinarie, influenza, infezione di ferita, infezione post-operatoria di ferite, infezione in sede di catetere;
- rigetto di trapianto (gli anticorpi IgG cercheranno di rigettare il rene del donatore e può avvertire un fastidio diffuso);
- pressione sanguigna alta o bassa (un sintomo della pressione bassa può essere capogiro e uno della pressione alta può essere mal di testa);
- riduzione del numero di globuli rossi (anemia);
- capogiro nei cambiamenti di posizione del corpo, ad esempio quando ci si alza in piedi;
- mal di testa;
- rottura di un vaso sanguigno nell'occhio;
- visione diminuita;
- frequenza cardiaca aumentata;
- dolore in sede di infusione;
- enzimi epatici aumentati (osservati negli esami del sangue).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Idefirix

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Idefirix viene conservato nella farmacia dell'ospedale.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2-8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la ricostituzione e la diluizione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C e per 4 ore a una temperatura di 25 °C.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particolato o alterazione del colore dopo la ricostituzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Idefirix

- Il principio attivo è imlifidase. Ogni flaconcino contiene 11 mg di imlifidase. Dopo la ricostituzione, ogni mL di concentrato contiene 10 mg di imlifidase.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, polisorbato 80, trometamolo, disodio edetato diidrato e acido cloridrico (per la regolazione del pH). Vedere paragrafo 2 "Idefirix contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Idefirix e contenuto della confezione

- Idefirix è fornito in un flaconcino di vetro contenente una polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato). La polvere è un agglomerato liofilizzato di colore bianco.
- Le confezioni contengono 1 o 2 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Ricostituzione della polvere

Inserire 1,2 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino di Idefirix, avendo cura di direzionare l'acqua verso la parete di vetro e non verso la polvere.

Agitare delicatamente il flaconcino per almeno 30 secondi al fine di sciogliere completamente la polvere. Non scuotere, in modo da ridurre al minimo la possibilità di formazione di schiuma. A questo punto il flaconcino contiene imlifidase 10 mg/mL ed è possibile aspirare fino a 1,1 mL di soluzione.

La soluzione ricostituita deve essere limpida e incolore. In caso di alterazione del colore o presenza di particelle, non utilizzare la soluzione. Si raccomanda di trasferire immediatamente la soluzione ricostituita dal flaconcino alla sacca per infusione.

Preparazione della soluzione per infusione

Aggiungere lentamente la giusta quantità di soluzione di imlifidase ricostituita in una sacca per infusione contenente 50 mL di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Capovolgere più volte la sacca per infusione in modo da miscelare accuratamente la soluzione. La sacca per infusione deve essere tenuta al riparo dalla luce.

Prima dell'uso, la soluzione per infusione deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Eliminare la soluzione nel caso si osservi la presenza di particolato o l'alterazione del colore.

Somministrazione

L'intera infusione, completamente diluita, deve essere infusa nell'arco di 15 minuti mediante un set di infusione e un filtro sterile, in linea, apirogeno e a basso legame proteico (dimensione dei pori di 0,2 µm). Al termine dell'infusione, pulire il catetere endovenoso con una soluzione per infusione a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per garantire che al paziente venga somministrata la dose completa. Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per usarla in seguito.