I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Idefirix 11 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 11 mg imlifidāzes (*imlifidase*), kas, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju, ir iegūta *Escherichia coli* šūnās.

Pēc sagatavošanas katrs ml koncentrāta satur 10 mg imlifidāzes.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:
Pēc sagatavošanas, katrs ml koncentrāta satur 0,5 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Pulveris ir balta masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Idefirix ir indicētas desensibilizācijas terapijai pieaugušiem nieru transplantātu pacientiem ar augstu sensibilizācijas līmeni un pozitīvu individuālo saderību pret pieejamu mirušu donoru. Idefirix lietošana ir jārezervē pacientiem, kuriem, visticamāk, nevar veikt transplantāciju pieejamās nieru piešķiršanas sistēmas ietvaros, tajā skaitā prioritātes programmas ietvaros pacientiem ar augstu sensibilizācijas līmeni.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ir jānozīmē un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi imūnsupresīvas terapijas izmantošanā un sensibilizētu nieru transplantātu pacientu ārstēšanā.

Imlifidāzi drīkst lietot tikai slimnīcā.

<u>Devas</u>

Deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas (kg). Ieteicamā deva ir 0,25 mg/kg, ko ievada kā vienreizēju devu, vēlams 24 stundu laikā pirms transplantācijas. Vairumam pacientu individuālās saderības pārveidei pietiek ar vienu devu, bet nepieciešamības gadījumā otru devu var ievadīt 24 stundu laikā pēc pirmās devas.

Pēc ārstēšanas ar imlifidāzi individuālās saderības pārveide no pozitīvas uz negatīvu ir jāapstiprina pirms transplantācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai samazinātu infūzijas izraisīto reakciju risku, ir jānozīmē premedikācija ar kortikosteroīdiem un antihistamīna līdzekļiem saskaņā ar transplantācijas centra standarta praksi.

Tā kā elpceļu infekcijas ir visbiežāk sastopamās infekcijas pacientiem ar hipogammaglobulinēmiju, standarta terapijai ir jāpievieno 4 nedēļu profilaktiska perorālu, visu elpceļu patogēnus aptverošu antibiotiku lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar imlifidāzi ārstētiem pacientiem papildus jāsaņem aprūpes standarta indukcijas T šūnu skaitu samazinoši līdzekļi ar B šūnu skaitu samazinošiem līdzekļiem vai bez tiem (skatīt 5.1. apakšpunktu), proti, imlifidāze nenovērš aprūpes standarta imūnsupresīvas terapijas nepieciešamību.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Dati par lietošanu pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir ierobežoti, bet nav pierādījumu, kas liecina, ka šiem pacientiem ir nepieciešama devas pielāgošana.

Aknu darbības traucējumi
Imlifidāzes lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Pediatriskā populācija
Imlifidāzes drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem 0–18 gadu vecumā, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Idefirix ir paredzētas intravenozai lietošanai tikai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Visa pilnīgi atšķaidītā infūzija ir jāievada 15 minūšu laikā, izmantojot infūzijas komplektu un sterilu, iekšēju, apirogēnu filtru ar zemu olbaltumvielu piesaisti (poru izmērs 0,2 µm). Lai nodrošinātu pilnas devas ievadīšanu, ieteicams pēc ievadīšanas izskalot intravenozo sistēmu ar 0,9% (9 mg/ml) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Infūzijas šķīduma neizlietoto daļu neglabājiet atkārtotai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Esoša nopietna infekcija.
- Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP). Pacientiem ar šo asins traucējumu var būt seruma slimības attīstības risks.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskos pētījumos saistībā ar imlifidāzes ievadīšanu ir ziņots par reakcijām, kas saistītas ar infūziju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna alerģiska vai anafilaktiska reakcija, nekavējoties jāpārtrauc imlifidāzes terapija un jāsāk piemērota terapija. Ar infūziju saistītas vieglas vai vidēji smagas reakcijas, kas rodas imlifidāzes terapijas laikā, var kontrolēt, īslaicīgi pārtraucot infūziju un/vai ievadot zāles, piemēram, antihistamīna līdzekļus, pretdrudža līdzekļus un kortikosteroīdus. Pārtrauktu infūziju var atsākt, kad simptomi ir mazinājušies.

Infekcija un infekcijas profilakse

Nieru transplantācijas gadījumā esošas smagas, jebkādas izcelsmes (baktēriju, vīrusu vai sēnīšu) infekcijas tiek uzskatītas par kontrindikāciju, un ir labi jākontrolē hroniskas infekcijas, piemēram, HBV vai HIV. Jāņem vērā IgG īslaicīga samazināšanās, lietojot imlifidāzi. Hipogammaglobulinēmijas pacientiem visbiežākās ir elpceļu infekcijas. Tāpēc papildus aprūpes standartam, kas attiecas uz nieru transplantāciju kopumā (pret *Pneumocystis carinii*, citomegalovīrusu un mutes dobuma *candida*), visiem pacientiem ir 4 nedēļas jāsaņem arī profilaktiski perorālas, visus elpceļu patogēnus aptverošas antibiotikas. Ja pacientam kāda iemesla dēļ nav veikta transplantācija pēc imlifidāzes terapijas, joprojām jānozīmē profilaktiska perorālu, visu elpceļu patogēnus aptveroša antibiotiku lietošana 4 nedēļas.

Imlifidāzes un T šūnu skaitu samazinoša indukcijas terapijas izmantošana ar atmiņas B šūnu skaitu samazinošu terapiju vai bez tās var paaugstināt dzīvu novājinātu vakcīnu un/vai latentas tuberkulozes reaktivācijas risku.

Vakcinācijas

Tā kā IgG līmenis pēc ārstēšanas ar imlifidāzi ir pazeminināts, pastāv risks, ka vakcīnas aizsardzība var īslaicīgi samazināties līdz 4 nedēļām pēc ārstēšanas ar imlifidāzi.

Antivielu mediēta treme (AMR – *antibody mediated rejection*)

AMR var rasties donora specifisku antivielu (DSA) atkārtotas parādīšanās rezultātā. Pacientiem ar ļoti augstu DSA līmeni pirms transplantācijas ir lielāka agrīnas AMR iespējamība, kuras dēļ ir nepieciešama iejaukšanās. Lielākajai daļai pacientu klīniskajos pētījumos bija DSA atkārtota parādīšanās, kas maksimumu sasniedza 7–21. dienā pēc imlifidāzes terapijas, un AMR radās aptuveni 30 % pacientu. Visi pacienti ar AMR klīniskajos pētījumos tika sekmīgi kontrolēti ar standarta aprūpes terapiju. DSA atkārtotas rašanās un paaugstināta AMR riska gadījumā pacientiem ar augstu sensibilizācijas līmeni ir nepieciešams ārsts ar iepriekšēju pieredzi sensibilizētu pacientu ārstēšanā, resursi un gatavība, lai diagnosticētu un ārstētu akūtu AMR saskaņā ar standarta klīnisko praksi. Pacientu ārstēšanā ir jāiekļauj antivielu pret HLA (cilvēka leikocītu antigēnu) un seruma vai plazmas kreatinīna rūpīga kontrole, kā arī gatavība veikt biopsiju, ja ir aizdomas par AMR.

Pacienti ar pozitīvu T šūnu komplementa atkarīgas citotoksicitātes (CDC – *complement-dependent cytotoxicity*) individuālās saderības raudzi

Pieredze par pacientiem ar apstiprinātu pozitīvu T šūnu CDC individuālās saderības raudzi pirms ārstēšanas ar imlifidāzi ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Paredzams, ka antiimlifidāzes antivielu (ADA – *anti-drug antibodies*) iespējamā ietekme uz otrās imlifidāzes devas, ko ievada 24 stundu laikā pēc pirmās devas, efektivitāti un drošumu, būs nenozīmīga, jo ADA veidošanās, reaģējot uz pirmo devu, vēl nav sākusies.

Individuālās saderības pārveides apstiprinājums

Katrai klīnikai ir jāievēro tās standarta protokols individuālās saderības pārveides no pozitīvas uz negatīvu apstiprināšanai. Ja tiek izmantota komplementa atkarīga citotoksicitātes individuālā saderība (CDCXM – *complement-dependent cytotoxicity crossmatch*), lai izvairītos no viltus pozitīviem rezultātiem pēc ārstēšanas ar imlifidāzi, jāņem vērā turpmāk norādītais: IgM ir jābūt inaktivētām, lai varētu specifiski novērtēt IgG citotoksisko spēju, un jāizvairās no cilvēka antiglobulīna (AHG) izmantošanas. Ja tas tiek izmantots, jāapstiprina, ka AHG ir vērsts pret IgG Fc daļu un ne pret Fab daļu. Pret Fab daļu vērstā AHG izmantošana neļauj pareizi nolasīt CDCXM ar imlifidāzi ārstētam pacientam.

Antivielas saturošas zāles

Imlifidāze ir cisteīnproteāze, kas specifiski sašķeļ IgG. Tā rezultātā IgG saturošas zāles var tikt inaktivētas, ja tās ievada kopā ar imlifidāzi. Antivielas saturošas zāles, ko šķeļ imlifidāze, ir (bet ne tikai) baziliksimabs, rituksimabs, alemtuzumabs, adalimumabs, denozumabs, belatacepts, etanercepts, truša imūnglobulīns pret cilvēka timocītiem (rATG) un intravenozais imūnglobulīns (IvIg) (ieteicamos laika intervālus starp imlifidāzes un antivielas saturošo zāļu ievadīšanu skatīt 4.5. apakšpunktā).

IvIg var saturēt neitralizējošas antivielas pret imlifidāzi, kas var inaktivēt imlifidāzi, ja IvIg ievada pirms imlifidāzes (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Informācija par palīgvielām

Idefirix satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Idefirix satur 0,5 mg polisorbāta 80 katrā ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Imlifidāze specifiski sašķeļ IgG; sugu specifiskums izraisa visu cilvēka un truša IgG apakšklašu degradāciju. Tā rezultātā cilvēka vai truša IgG saturošas zāles var tikt inaktivētas, ja tās ievada kopā ar imlifidāzi. Antivielas saturošas zāles, ko šķeļ imlifidāze, ir (bet ne tikai) baziliksimabs, rituksimabs, alemtuzumabs, adalimumabs, denozumabs, belatacepts, etanercepts, rATG un IvIg.

Imlifidāze nenoārda zirga imūnglobulīnu pret cilvēka timocītiem, un laika intervāls starp ievadīšanu nav jāievēro. Imlifidāze ieteicamajā devā nešķeļ ekulizumabu.

1. tabula. Antivielu saturošu zāļu ievadīšanas ieteicamie laika intervāli pēc imlifidāzes ievadīšanas

Zāles	Ieteicamais laika intervāls pēc 0,25 mg/kg imlifidāzes ievadīšanas
zirgu imūnglobulīns pret cilvēka timocītiem, ekulizumabs	Nav nepieciešams laika intervāls (var lietot vienlaicīgi ar imlifidāzi)
intravenozais imūnglobulīns (IvIg)	12 stundas
alemtuzumabs, adalimumabs, baziliksimabs, denosumabs, etanercepts, rituksimabs	4 dienas
truša imūnglobulīns pret cilvēka timocītiem (rATG), belatacepts	1 nedēļa

Turklāt IvIg var saturēt neitralizējošas antivielas pret imlifidāzi, kas var inaktivēt imlifidāzi, ja IvIg ievada pirms imlifidāzes. Pirms imlifidāzes ievadīšanas pacientiem, kurus ārstē ar IvIg, jāņem vērā IvIg eliminācijas pusperiods (3–4 nedēļas). Klīniskajos pētījumos IvIg neievadīja 4 nedēļu laikā pirms imlifidāzes infūzijas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par imlifidāzes lietošanu grūtniecības laikā nav, jo grūtniecība ir kontrindikācija nieru transplantācijai.
Pētījumi ar trušiem neuzrāda tiešu vai netiešu imlifidāzes kaitīgu ietekmi saistītu ar embrija/augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).
Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no Idefirix lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai imlifidāze izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Barošana ar krūti ir jāpārtrauc pirms Idefirix iedarbības.

Fertilitāte

Specifiski fertilitātes un postnatālās attīstības pētījumi nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Neattiecas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos visbiežākās nopietnās blakusparādības bija pneimonija (5,6%) un sepse (3,7%). Visbiežākās blakusparādības bija infekcijas (16,7%) (tajā skaitā pneimonija (5,6%), urīnceļu infekcija (5,6%) un sepse (3,7%)), sāpes infūzijas vietā (3,7%), ar infūziju saistītas reakcijas (3,7%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (3,7%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (3,7%), mialģija (3,7%), galvassāpes (3,7%) un pietvīkums (3,7%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika noteiktas klīniskajos pētījumos (N = 54). Blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijai. Sastopamības biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (no ≥1/100 līdz <1/10), retāk (no ≥1/1000 līdz <1/100), reti (no ≥1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība/ Biežums	
	Ļoti bieži	**Bieži**
Infekcijas un infestācijas	Baktēriju un vīrusu infekcija	Vēdera dobuma infekcija Adenovīrusa infekcija Infekcija katetra ievietošanas vietā Infekcija Gripa Parvovīrusa infekcija Pneimonija Pēcoperācijas brūces infekcija Sepse Augšējo elpceļu infekcija Urīnceļu infekcija Brūces infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi		Transplantāta treme
Nervu sistēmas traucējumi		Posturāls reibonis Galvassāpes
Acu bojājumi		Sklēras asiņošana Redzes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi		Sinusa tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Pietvīkums Hipertensija Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Karstuma sajūta Sāpes infūzijas vietā
Izmeklējumi		Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistītas reakcijas

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas
Klīniskajos pētījumos infekcija bija 16,7% pacientu. Deviņas infekcijas bija nopietnas un izvērtētas kā saistītas ar imlifidāzi klīniskos pētījumos, no kurām piecas sākās 30 dienu laikā pēc imlifidāzes terapijas. Astoņu no 9 saistītajām nopietnajām infekcijām ilgums bija mazāks par 30 dienām. Nopietnu vai smagu infekciju sastopamība un raksturs (tajā skaitā infekcijas ierosinātājs) neatšķīrās no tā, kas tika novērots pacientiem ar nieru transplantātu kopumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas
Par reakcijām, kas saistītas ar infūziju, tajā skaitā aizdusu un pietvīkumu, tika ziņots 5,6% pacientu, un vienas no tām rezultātā tika pārtraukta imlifidāzes infūzija, un pacientam netika veikta transplantācija. Izņemot vienu vieglu izsitumu gadījumu, visas ar infūziju saistītās reakcijas sākās imlifidāzes infūzijas dienā un izzuda 90 minūšu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mialģija
Klīniskajos pētījumos par mialģiju ziņots 2 pacientiem (3,7%). Vienam no pacientiem bija smaga mialģija bez muskuļu bojājuma atrades.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par devām, kas pārsniedz ieteicamās devas, nav. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jākontrolē un jāārstē simptomātiski.
Specifiska antidota nav, bet IgG zudumu var atjaunot, ievadot IvIg.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA41.

Darbības mehānisms

Imlifidāze ir cisteīnproteāze, kas iegūta no *Streptococcus pyogenes* imūnglobulīna G (IgG) degradējošā fermenta, kas sašķeļ visu cilvēka IgG apakšgrupu smagās ķēdes, bet ne citus imūnglobulīnus. IgG sašķelšana izraisa no Fc atkarīgo efektoro funkciju novēršanu, tajā skaitā CDC un no antivielām atkarīgo šūnu mediēto citotoksicitāti (ADCC). Sašķeļot visu IgG, imlifidāze pazemina DSA līmeni, tādējādi nodrošinot transplantāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskie pētījumi pierādīja, ka IgG tiek sašķelts dažu stundu laikā pēc imlifidāzes 0,25 mg/kg ievadīšanas. Nav novērota agrīna IgG paaugstināšanās plazmā, ko izraisa nesašķelta IgG reflukss no ekstravaskulārās telpas, norādot, ka imlifidāze šķeļ ne tikai plazmas IgG, bet visu IgG kopumu, tajā

skaitā ekstravaskulāro IgG. Endogēnā IgG atjaunošanās sākas 1-2 nedēļas pēc imlifidāzes ievadīšanas un turpinās nākamajās nedēļās.

Jāņem vērā, ka turbidimetrijas/nefelometrijas metodes, ko parasti izmanto kopējiem IgG mērījumiem slimnīcās, neatšķir dažādus IgG fragmentus, kas rodas pēc ārstēšanas ar imlifidāzi, un tādēļ nav izmantojamas ārstēšanas efekta novērtēšanai.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Trijos atklātos, vienas grupas, klīniskajos pētījumos, kas ilga 6 mēnešus, tika vērtēti imlifidāzes kā pirmstransplantācijas terapijas dozēšanas shēmas efektivitāte un drošums, lai samazinātu donora specifisko IgG un ļautu transplantātu kandidātiem ar augstu sensibilizācijas līmeni veikt nieru transplantāciju. Transplantācija tika veikta 46 pacientiem 20–73 gadu vecumā, visiem viņiem tika diagnosticēta nieru slimība terminālā stadijā (ESRD – *end-stage renal disease*) un veikta dialīze (21 (46%) sieviete un 25 (54%) vīrieši). Visi pacienti bija sensibilizēti, 41 (89%) bija augsta sensibilizācija (cPRA ≥ 80%), no tiem 33 (72%) cPRA bija ≥ 95%. Visiem pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas bija pozitīva individuālā saderība, tā tika pārveidota uz negatīvu 24 stundu laikā. FKFD modelēšana liecināja, ka 2 stundas pēc 0,25 mg/kg imlifidāzes ievadīšanas individuālās saderības raudze var kļūt negatīva 96% pacientu un pēc 6 stundām individuālās saderības raudzes rezultāts var kļūt negatīvs vismaz 99,5% pacientu. Visi 46 pacienti pēc 6 mēnešiem bija dzīvi, nieru transplantāta dzīvildze bija 93%. Nieru darbība tika atjaunota līdz paredzamajam diapazonam pacientiem pēc nieru transplantācijas, un 90% pacientu aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums pēc 6 mēnešiem bija > 30 ml/min/1,73 m^2.

Pētījumā 03 tika novērtēti imlifidāzes drošums un efektivitāte dažādās devu shēmās pirms nieres transplantācijas pacientiem ar ESRD. Desmit pacienti tika ārstēti ar vienu 0,25 (n=5) vai 0,5 (n=5) mg/kg imlifidāzes devu, un viņiem tika veikta transplantācija. Septiņi pacienti bija DSA pozitīvi, un 6 pacientiem pirms imlifidāzes terapijas bija pozitīva individuālā saderība. Visiem 7 pacientiem DSA samazinājās, un pēc ārstēšanas visas pozitīvās individuālās saderības kļuva negatīvas. Visiem 10 pacientiem tika veikta sekmīga transplantācija, un niere pēc 6 mēnešiem funkcionēja. Astoņiem no 10 pacientiem bija eGFR > 30 ml/min/1,73 m^2. Pacienti saņēma imūnsupresīvu terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdus, kalcineirīna inhibitoru, mikofenolāta mofetilu un IvIg. Pētījuma laikā trīs pacientiem bija AMR, kas neizraisīja transplantāta zaudējumu.

Pētījumā 04 tika novērtēti imlifidāzes efektivitāte un drošums pacientiem ar augstu HLA sensibilizāciju. 17 pacienti tika iesaistīti un ārstēti ar vienreizēju devu — 0,24 mg/kg. Pirms imlifidāzes terapijas 15 (88%) pacienti bija DSA pozitīvi un 14 (82 %) pacientiem bija pozitīva individuālā saderība. Visiem pacientiem DSA tika pazeminātas līdz transplantācijai pieņemamam līmenim, un visiem pacientiem tika veikta transplantācija dažu stundu laikā pēc imlifidāzes terapijas. 16 no 17 pacientiem pēc 6 mēnešiem bija funkcionējoša niere, bet 15 (94%) pacientiem bija eGFR >30 ml/min/1,73 m^2. Diviem pacientiem bija AMR, kas neizraisīja transplantāta zaudējumu. Pacienti saņēma imūnsupresīvu terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdus, kalcineirīna inhibitoru, mikofenolāta mofetilu, alemtuzumabu un IvIg.

Pētījumā 06 tika novērtēti imlifidāzes efektivitāte un drošums DSA eliminācijā un pozitīvas individuālās saderības pārvēršanā par negatīvu pacientiem ar augstu sensibilizācijas līmeni, tādējādi ļaujot veikt transplantāciju. Visi iesaistītie pacienti bija nieru transplantāta gaidīšanas sarakstā, un pirms iekļaušanas pētījumā viņiem bija pozitīva individuālā saderība ar pieejamo donoru (tajā skaitā 2 pacienti ar apstiprinātu pozitīvu T šūnu CDC individuālās saderības raudzi). 18 pacienti saņēma pilnu 0,25 mg/kg imlifidāzes devu, no tiem 3 saņēma 2 devas ar 12-13 stundu starplaiku, kā rezultātā IgG tika sašķelti un pozitīva individuālā saderība pārveidojās par negatīvu visiem pacientiem. 57% analizēto pacientu individuālās saderības pārveide notika 2 stundu laikā, bet 82% — 6 stundu laikā. Visiem pacientiem tika veikta sekmīga transplantācija, un 16 (89%) bija funkcionējoša niere pēc 6 mēnešiem (tajā skaitā 2 pacientiem ar apstiprinātu pozitīvu T šūnu CDC individuālās saderības raudzi). 15 (94%) pacientiem bija eGFR >30 ml/min/1,73 m^2. Pacienti saņēma imūnsupresīvu terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdus, kalcineirīna inhibitoru, mikofenolāta mofetilu, rituksimabu, IvIg un

alemtuzumabu vai zirga imūnglobulīnu pret cilvēka timocītiem. Septiņiem pacientiem bija aktīva AMR, un vēl vienam pacientam bija subklīniska AMR, kas neizraisīja transplantāta zaudējumu.

Ilgstoši novērojot 46 transplantācijas pacientus pēc pamatpētījumu (02, 03, 04 un 06) pabeigšanas, tika konstatēts, ka 5 gadus pēc transplantācijas vispārējā transplantāta dzīvildze (cenzējot nāves gadījumus) bija 85% (95% TI [70-93]), un pacientu dzīvildzes rādītājs bija 92% (95% TI [77-97]).
5 gadus pēc transplantācijas 25 (83,3%) no 30 pacientiem, kuriem novērtēts eGFĀ (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums), eGFĀ bija ≥30 ml/min./1,73 m^2.

Gados vecāki cilvēki

Trīs pacienti vecumā no 65 gadiem un vecāki klīniskajos pētījumos saņēma imlifidāzi pirms nieru transplantācijas. Šiem pacientiem drošuma un efektivitātes rezultāti atbilda rezultātiem kopējā pētījuma populācijā, vērtējot pēc pacientu un transplantātu dzīvildzes, nieru darbības un akūtas tremes.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus imlifidāzei vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās nieru transplantācijas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Imlifidāzes farmakokinētika bija salīdzināma veseliem cilvēkiem un pacientiem ar ESRD. Imlifidāzes iedarbība proporcionāli palielinājās pēc vienreizējas devas 0,12–0,50 mg/kg ķermeņa masas intravenozas 15 minūšu infūzijas.
Imlifidāzes maksimālā koncentrācija (C_{max}) tika novērota infūzijas laikā vai drīz pēc tās, bet pēc 0,25 mg/kg devas lietošanas tā bija 5,8 (4,2-8,9) µg/ml. Imlifidāzes eliminācijai bija raksturīga sākotnējā izkliedes fāze, kuras vidējais eliminācijas pusperiods bija 1,8 (0,6-3,6) stundas, un lēnāka eliminācijas fāze ar vidējo eliminācijas pusperiodu 89 (60-238) stundas. Vidējais zāļu klīrenss (CL) bija 1,8 (0,6-7,9) ml/h/kg, un izkliedes tilpums (V_z) bija 0,20 (0,06-0,55) l/kg eliminācijas fāzes laikā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos ar trušiem un suņiem iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un par embrija-augļa attīstību trušiem neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Sakarā ar ātro un plašo antivielu pret imlifidāzi attīstību un saistīto toksicitāti pēc atkārtotas ievadīšanas pētījumi par fertilitāti un agrīnu embrija attīstību nav iespējami. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos netika novērota toksiska ietekme uz reproduktīvajiem orgāniem, bet imlifidāzes iespējamā ietekme uz vīriešu un sieviešu reproduktīvajiem orgāniem netika pilnībā izvērtēta. Pētījumi par prenatālo vai postnatālo toksicitāti nav veikti. Genotoksicitātes pētījumi nav veikti, jo aktīvā viela ir proteīns un maz ticams, ka tā mijiedarbojas tieši ar DNS vai citu hromosomu materiālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Polisorbāts 80
Trometamols
Dinātrija edetāta dihidrāts
Sālsskābe (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

18 mēneši

Pēc sagatavošanas

Sagatavotais šķīdums nekavējoties jāpārvieto no flakona uz infūzijas maisiņu.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas ir pierādīta 24 stundas 2–8 °C temperatūrā, tai skaitā 4 stundas no šīm 24 stundām 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien sagatavošanas un atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobu piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas apstākļiem atbildīgs ir lietotājs. Šķīdums jāuzglabā sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas vai atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni ar alumīnija vāciņu, kas aprīkots ar noplēšamu plastmasas detaļu. Flakons satur 11 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Iepakojumā ir 1 flakons vai 2 × 1 flakons. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pulvera sagatavošana

Idefirix flakonā ievadiet 1,2 ml sterila ūdens injekcijām, cenšoties virzīt ūdeni pret stikla sienu, nevis pulverī.

Viegli pagroziet flakonu vismaz 30 sekundes, lai pilnībā izšķīdinātu pulveri. Nekratiet, lai samazinātu putu veidošanās iespējamību. Tagad flakons satur 10 mg/ml imlifidāzes, un no tā var izvilkt līdz 1,1 ml šķīduma.

Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainam, vai gaiši dzeltenam. Nelietojiet, ja tajā ir daļiņas vai šķīdumam ir mainīta krāsa. Sagatavoto šķīdumu no flakona ieteicams nekavējoties pārnest uz infūzijas maisu.

Infūziju šķīduma sagatavošana

Lēnām pievienojiet pareizo sagatavotā imlifidāzes šķīduma daudzumu infūzijas maisiņā, kas satur 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām. Vairākas reizes apgrieziet otrādi infūzijas maisiņu, lai pilnībā sajauktu šķīdumu. Infūzijas maisiņš vienmēr ir jāsargā no gaismas. Jāizmanto infūzijas komplekts ar sterilu iekšēju, apirogēnu filtru ar zemu olbaltumvielu piesaisti (poru izmērs 0,2 µm). Plašāku informāciju par lietošanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai infūziju šķīdums nesatur daļiņas vai nav mainījis krāsu. Ja novērojat daļiņas vai krāsas izmaiņas, izmetiet šķīdumu.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 25. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 24. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai turpinātu pētīt ilgtermiņa transplantāta dzīvildzi pacientiem, kuriem pēc Idefirix ievadīšanas ir veikta nieru transplantācija. Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic prospektīvs 5 gadus ilgs novērošanas pagarinājuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti.	2032. gada februāris

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Lai apstiprinātu Idefirix ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem nieru transplantācijas pacientiem ar augstu sensibilizācijas līmeni un pozitīvu individuālo saderību ar pieejamo mirušo donoru, RAĪ ir jāveic kontrolēts, atklāts pēcreģistrācijas pētījums, lai noteiktu 1 gada transplantāta dzīvildzes rādītāju nieru transplantāta pacientiem ar pozitīvu individuālo saderību ar mirušo donoru pēc desensibilizācijas ar imlifidāzi, un jāiesniedz tā rezultāti.	2027. gada februāris

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Idefirix 11 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
imlifidase

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 11 mg imlifidāzes.
Pēc sagatavošanas katrs ml koncentrāta satur 10 mg imlifidāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, polisorbāts 80, trometamols, dinātrija edetāta dihidrāts un sālsskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrēta pagatavošanai.
1 flakons
2 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Pirms sagatavošanas un lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Idefirix 11 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
imlifidase
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

11 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Idefirix 11 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
imlifidase

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Idefirix un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Idefirix ievadīšanas
3. Kā lietot Idefirix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Idefirix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Idefirix un kādam nolūkam tās lieto

Idefirix satur aktīvo vielu imlifidāzi, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem. To ievada pirms nieres transplantācijas, lai imūnā sistēma (organisma aizsargspējas) neatgrūstu ziedoto nieri.

Idefirix darbojas, organismā noārdot antivielu, ko sauc par imūnglobulīnu G (IgG) un kas ir iesaistīta "svešu" vai kaitīgu vielu noārdīšanā.

Imlifidāze ir baktērijas *Streptococcus pyogenes* olbaltumviela.

2. Kas Jums jāzina pirms Idefirix ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Idefirix šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret imlifidāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija;
- ja Jums ir asins sistēmas traucējums, ko sauc par trombotisko trombocitopēnisko purpuru (TTP), kā rezultātā visā organismā mazajos asinsvados veidojas asins recekļi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infūzijas reakcijas
Idefirix satur olbaltumvielu, un dažiem cilvēkiem tā var izraisīt alerģiskas reakcijas. Jūs saņemsiet zāles alerģiskas reakcijas riska mazināšanai. Ja infūzijas ("pilināšanas") laikā Jums rodas jebkādi alerģiskas reakcijas simptomi, piemēram, izteikti izsitumi, elpas trūkums, karstuma sajūta, pietvīkums, tad infūziju var būt jāpalēnina vai jāpārtrauc. Kad šie simptomi izzūd vai stāvoklis uzlabojas, infūziju var turpināt.

Infekcijas
IgG ir svarīgs aizsardzībai pret infekcijām, un, tā kā Idefirix sašķeļ IgG, Jūs saņemsiet antibiotikas, lai mazinātu infekciju risku.

Antivielu pastarpināta atgrūšana (AMR – *antibody mediated rejection*)
Jūsu organisms izstrādās jaunas IgG antivielas, kas var uzbrukt transplantētajai nierei. Ārsts Jūs rūpīgi kontrolēs, un Jūs saņemsiet zāles atgrūšanas riska mazināšanai.

Bērni un pusaudži
Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Idefirix
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Idefirix var ietekmēt dažu zāļu iedarbību, un tām, iespējams, ir jāpielāgo deva.

Tā kā Idefirix sašķeļ IgG, tad IgG saturošas zāles var neiedarboties, ja tās lieto vienlaicīgi ar Idefirix. Tas attiecas uz šādām zālēm:
- baziliksimabs (lieto nieru transplantātu atgrūšanas novēršanai);
- rituksimabs (lieto, lai ārstētu vēzi, piemēram, nehodžkina limfomu un hronisku limfoleikozi, un iekaisīgas slimības, piemēram, reimatoīdo artrītu);
- alemtuzumabs (lieto multiplās sklerozes veida ārstēšanai);
- adalimumabs (lieto, lai ārstētu iekaisīgas slimības, piemēram, reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, psoriāzi, Krona slimību un čūlaino kolītu);
- denozumabs (lieto osteoporozes ārstēšanai);
- belatacepts (lieto nieru transplantātu atgrūšanas novēršanai);
- etanercepts (lieto iekaisīgu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes) ārstēšanai;
- trušu imūnglobulīns pret cilvēka timocītiem (rATG) (lieto nieru transplantātu atgrūšanas profilaksei);
- intravenozais imūnglobulīns (IvIg) (lieto, lai paaugstinātu patoloģiski zemu imūnglobulīna līmeni asinīs vai ārstētu iekaisīgas slimības, piemēram, Gijēna-Barē sindromu, Kavasaki slimību un hronisku iekaisīgu demielinizējošo polineiropātiju).

Grūtniecība un barošana ar krūti
Idefirix lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.
Sazinieties ar ārstu, ja domājat, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība.

Nav zināms, vai Idefirix izdalās mātes pienā. Ja Jūs ārstē ar Idefirix, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Idefirix satur nātriju un polisorbātu 80
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Šīs zāles satur 0,5 mg polisorbāta 80 katrā ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Idefirix

Idefirix izrakstīs ārsts ar pieredzi nieru transplantācijā, un tās ir paredzētas lietošanai slimnīcā. Zāles tiks ievadītas vēnā infūzijas veidā aptuveni 15 minūšu laikā.

Veselības aprūpes speciālists aprēķinās pareizo devu pēc Jūsu ķermeņa masas. Idefirix parasti ievada kā vienreizēju devu, bet ārsts var izlemt ievadīt otru devu pirms transplantācijas.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem par Idefirix devas aprēķināšanu, sagatavošanu un infūziju ir sniegta šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Idefirix vairāk, nekā noteikts
Infūzijas laikā un pēc tās Jūs rūpīgi kontrolēs. Veselības aprūpes speciālisti pārbaudīs, vai nav blakusparādību.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kaut kas no turpmāk minētā:
- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, drebuļi, klepus, vājums vai slikta vispārējā pašsajūta (ļoti bieži — var skart vairāk nekā 1 no 10 pacientiem);
- infūzijas reakcijas pazīmes, piemēram, izteikti izsitumi, elpas trūkums, karstuma sajūta, pietvīkums (bieži — var rasties līdz 1 no 10 pacientiem);
- muskuļu sāpes vai nogurums (mialģijas simptomi) (bieži — var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Citas blakusparādības ir šādas.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- infekcijas: plaušu infekcija (pneimonija), asins infekcijas (sepse), vēdera dobuma infekcija, augšējo elpceļu infekcija, adenovīrusa infekcija, parvovīrusa infekcija, urīnceļu infekcija, gripa, brūču infekcija, pēcoperācijas brūču infekcija, katetra vietas infekcija;
- transplantāta atgrūšana (IgG antivielas mēģinās atgrūst donora nieri, un Jūs varat izjust vispārēju diskomfortu);
- augsts vai zems asinsspiediens (zema asinsspiediena simptoms var būt reibonis, augsta asinsspiediena simptoms var būt galvassāpes);
- mazs eritrocītu skaits (anēmija);
- reibonis, mainot ķermeņa stāvokli, piemēram, pieceļoties kājās;
- galvassāpes;
- asinsvada plīsums acī;
- redzes pasliktināšanās;
- palielināts sirdsdarbības ātrums;
- sāpes infūzijas vietā;
- paaugstināts aknu fermentu līmenis (redzams asins analīzēs).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Idefirix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Idefirix tiek glabātas slimnīcas aptiekā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un flakona aiz “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas ir pierādīta 24 stundas 2–8 °C temperatūrā, tai skaitā 4 stundas no šīm 24 stundām 25 °C temperatūrā.

Nelietot šīs zāles, ja pēc sagatavošanas novērojat daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Idefirix satur
- Aktīvā viela ir imlifidāze. Katrs flakons satur 11 mg imlifidāzes. Pēc sagatavošanas katrs ml koncentrāta satur 10 mg imlifidāzes.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, polisorbāts 80, trometamols, dinātrija edetāta dihidrāts un sālsskābe (pH pielāgošanai). Skatīt 2. punktu "Idefirix satur nātriju un polisorbātu 80".

Idefirix ārējais izskats un iepakojums
- Idefirix tiek piegādātas stikla flakonā, kas satur pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveri koncentrātam). Pulveris ir balta liofilizēta masa.
- Iepakojumā ir 1 vai 2 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Hansa Biopharma AB
P.O. Box 785
220 07 Lund
Zviedrija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
https://www.ema.europa.eu

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Pulvera sagatavošana
Idefirix flakonā ievadiet 1,2 ml sterila ūdens injekcijām, cenšoties virzīt ūdeni pret stikla sienu, nevis pulverī.

Viegli pagroziet flakonu vismaz 30 sekundes, lai pilnībā izšķīdinātu pulveri. Nekratiet, lai samazinātu putu veidošanās iespējamību. Tagad flakons satur 10 mg/ml imlifidāzes, un no tā var izvilkt līdz 1,1 ml šķīduma.

Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainam, vai gaiši dzeltenam. Nelietojiet, ja tajā ir daļiņas vai šķīdumam ir mainīta krāsa. Sagatavoto šķīdumu no flakona ieteicams nekavējoties pārnest uz infūzijas maisu.

Infūziju šķīduma sagatavošana
Lēnām pievienojiet pareizo sagatavotā imlifidāzes šķīduma daudzumu infūzijas maisiņā, kas satur 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma. Vairākas reizes apgrieziet otrādi infūzijas maisiņu, lai pilnībā sajauktu šķīdumu. Infūzijas maisiņš vienmēr ir jāsargā no gaismas.

Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai infūziju šķīdums nesatur daļiņas vai nav mainījis krāsu. Ja novērojat daļiņas vai krāsas izmaiņas, izmetiet šķīdumu.

Ievadīšana
Visa pilnīgi atšķaidītā infūzija ir jāievada 15 minūšu laikā, izmantojot infūzijas komplektu un sterilu iekšēju, apirogēnu filtru ar zemu olbaltumvielu piesaisti (poru izmērs 0,2 µm). Infūzijas beigās intravenozās sistēmas skalošana ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu nodrošina to, ka pacients saņem pilnu devu. Neizlietoto infūzijas šķīdumu nedrīkst glabāt vēlākai izmantošanai.