

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Idefirix 11 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 11 mg imlifidase geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van DNA-recombinatietechniek.

Na reconstitutie en verdunning bevat elke ml concentraat 10 mg imlifidase.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Het poeder is een witte cake.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Idefirix is geïndiceerd voor een desensibilisatiebehandeling van sterk gesensibiliseerde volwassen niertransplantatiepatiënten bij wie de kruisproef met een beschikbare overleden donor positief is. Het gebruik van Idefirix moet worden voorbehouden aan patiënten bij wie de kans klein is dat ze een transplantatie zullen ondergaan binnen het beschikbare toewijzingssysteem voor donornieren, waaronder prioriteringsprogramma's voor sterk gesensibiliseerde patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden voorgeschreven en onder toezicht te staan van specialisten die ervaring hebben met het toepassen van immunosuppressieve therapie en gesensibiliseerde niertransplantatiepatiënten.

Imlifidase is uitsluitend bedoeld voor gebruik in ziekenhuizen.

Dosering

De dosering wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht (kg) van de patiënt. De aanbevolen dosis is 0,25 mg/kg, toegediend als enkelvoudige dosis, bij voorkeur binnen 24 uur vóór transplantatie. Bij de meeste patiënten is één dosis toereikend voor kruisproefconversie maar, indien nodig, kan binnen 24 uur na de eerste dosis een tweede dosis worden toegediend.

Na behandeling met imlifidase moet de conversie van de kruisproef van positief naar negatief vóór de transplantatie worden bevestigd (zie rubriek 4.4).

Overeenkomstig de standaardtherapie in transplantatiecentra dient premedicatie met corticosteroïden en antihistaminica te worden toegediend om de kans op infusiereacties te verkleinen.

Aangezien luchtweginfecties de meest voorkomende infecties zijn bij patiënten met hypogammaglobulinemie, moeten gedurende 4 weken profylactische orale antibiotica die luchtwegpathogenen bestrijken aan de standaardbehandeling worden toegevoegd (zie rubriek 4.4).

Patiënten die met imlifidase worden behandeld, dienen daarnaast standaard T-cel-depletiemiddelen met of zonder B-cel-depletiemiddelen toegediend te krijgen (zie rubriek 5.1), aangezien imlifidase de noodzaak van standaard immunosuppressieve therapie niet wegneemt.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Gegevens over het gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn beperkt, maar er zijn geen aanwijzingen dat bij deze patiënten aanpassing van de dosering noodzakelijk is.

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van imlifidase bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van imlifidase bij kinderen en adolescenten van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Idefirix is uitsluitend bedoeld voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

De gehele, volledig verdunde infusievloeistof moet gedurende 15 minuten worden toegediend met behulp van een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend inlinefilter (poriegrootte 0,2 µm). Aanbevolen wordt na toediening de intraveneuze lijn met infusievloeistof door te spoelen om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt toegediend. Bewaar het eventueel ongebruikte deel van de oplossing voor infusie niet voor hergebruik.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige aanhoudende infectie.
- Trombotische trombocytopenische purpura (TTP). Patiënten met deze bloedziekte lopen mogelijk het risico om serumziekte te ontwikkelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infusiegerelateerde reacties

Er werden in klinische onderzoeken infusiegerelateerde reacties gemeld bij de toediening van imlifidase (zie rubriek 4.8). Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, moet de behandeling met imlifidase onmiddellijk worden stopgezet en een passende behandeling worden gestart. Milde of matige infusiegerelateerde reacties tijdens de behandeling met imlifidase kunnen worden behandeld door de infusie tijdelijk te onderbreken en/of door toediening van geneesmiddelen zoals antihistaminica, antipyretica en corticosteroïden. Een onderbroken infusie kan opnieuw worden gestart wanneer de symptomen zijn afgenomen.

Infecties en infectieprofylaxe

Bij niertransplantatie worden ernstige aanhoudende infecties van welke oorsprong dan ook (bacteriële, virale of schimmelinfecties) als een contra-indicatie beschouwd, en chronische infecties zoals HBV of HIV moeten goed onder controle worden gehouden. Er moet rekening worden gehouden met een tijdelijke daling van IgG door imlifidase. De meest voorkomende infecties bij patiënten met hypogammaglobulinemie zijn luchtweginfecties. Naast de standaardprofylaxe voor infecties bij niertransplantatie in het algemeen (tegen *Pneumocystis carinii*, cytomegalovirus en orale *candida*) moeten alle patiënten daarom gedurende 4 weken ook profylactische orale antibiotica die luchtwegpathogenen bestrijken, toegediend krijgen. Als een patiënt na behandeling met imlifidase om welke reden ook geen transplantatie ondergaat, moeten nog steeds gedurende 4 weken profylactische orale antibiotica tegen luchtwegpathogenen worden toegediend.

Het gebruik van imlifidase en T-cel-depletietherapie als inductietherapie met of zonder geheugen-B-cel-depletietherapieën kan het risico op reactivering van levende verzwakte vaccins en/of latente tuberculose verhogen.

Vaccinaties

Vanwege de verlaagde IgG-spiegels na behandeling met imlifidase bestaat er een risico op een tijdelijke vermindering van de vaccinbescherming tot maximaal 4 weken na de behandeling met imlifidase.

Antilichaam-gemedieerde afstoting (*antibody-mediated rejection* – AMR)

AMR kan optreden als gevolg van rebound van donorspecifieke antilichamen (DSA). Patiënten met zeer hoge DSA-spiegels vóór de transplantatie lopen een groter risico op vroegtijdige AMR die interventie noodzakelijk maakt. De meeste patiënten in de klinische onderzoeken hadden een rebound van DSA die tussen 7 en 21 dagen na de behandeling met imlifidase een piek bereikte, en bij ongeveer 30% van de patiënten trad AMR op. Alle patiënten met AMR in klinische onderzoeken werden met succes behandeld met de standaardbehandeling. Met het oog op het optreden van een DSA-rebound en een verhoogd risico op AMR bij sterk gesensibiliseerde patiënten dient de behandelend arts ervaring te hebben met de behandeling van gesensibiliseerde patiënten en middelen, en erop voorbereid te zijn acute AMR's te diagnosticeren en te behandelen volgens de standaard klinische praktijk. Als onderdeel van de behandeling moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op anti-HLA-antilichamen (humaan leukocytenantigen) en serum- of plasmacreatinine en er moet rekening mee worden gehouden dat er biopsieën moeten worden uitgevoerd bij vermoede AMR.

Patiënten met een positieve T-cel-complementafhankelijke cytotoxiciteitskruisproef (CDC-kruisproef)

De ervaring met patiënten met een bevestigde positieve T-cel-CDC-kruisproef vóór de behandeling met imlifidase is zeer beperkt (zie rubriek 5.1).

Immunogeniciteit

De potentiële invloed van antilichamen tegen imlifidase (*anti-drug antibodies*, ADA) op de werkzaamheid en veiligheid van een tweede dosis imlifidase die wordt toegediend binnen 24 uur na de eerste dosis, is naar verwachting verwaarloosbaar, aangezien de aanmaak van ADA als reactie op de eerste dosis nog niet is begonnen.

Bevestiging van kruisproefconversie

Elke kliniek moet haar standaardprotocol voor bevestiging van de kruisproefconversie van positief naar negatief volgen. Als er een complementafhankelijke cytotoxiciteitskruisproef (CDCXM) wordt uitgevoerd, moet het hiernavolgende in aanmerking worden genomen om vals-positieve resultaten te vermijden: IgM moet geïnactiveerd worden om de cytotoxische capaciteit van IgG specifiek te kunnen beoordelen. Het gebruik van anti-humane globuline (AHG) moet worden vermeden. Bij gebruik van

AHG moet worden bevestigd dat de AHG gericht is tegen het Fc-deel en niet tegen het Fab-deel van de IgG. Bij gebruik van AHG gericht tegen het Fab-deel kan een CDCXM bij een patiënt die met imlifidase wordt behandeld, niet correct worden uitgelezen.

Geneesmiddelen op basis van antilichamen

Imlifidase is een cysteïneprotease die specifiek IgG splitst. Daardoor kunnen geneesmiddelen op basis van IgG geïnactiveerd worden als ze worden toegediend in samenhang met imlifidase. Door imlifidase gesplitste geneesmiddelen op basis van antilichamen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, basiliximab, rituximab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept, konijnen-antithymocytenoglobuline (rATG) en intraveneuze immunoglobuline (IVIg) (zie rubriek 4.5 voor de aanbevolen tijdsintervallen tussen de toediening van imlifidase en geneesmiddelen op basis van antilichamen).

IVIg kan neutraliserende antilichamen tegen imlifidase bevatten, die imlifidase kunnen inactiveren als IVIg vóór imlifidase wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Imlifidase splitst specifiek IgG; de soortspecificiteit leidt tot afbraak van alle subklassen van humane en konijnen-IgG. Daardoor kunnen geneesmiddelen op basis van humane of konijnen-IgG worden geïnactiveerd als het middel wordt toegediend in samenhang met imlifidase. Door imlifidase gesplitste geneesmiddelen op basis van antilichamen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, basiliximab, rituximab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept, rATG en IVIg.

Imlifidase breekt geen paarden-antithymocytenoglobuline af en er hoeft geen tijdsinterval tussen toedieningen te worden overwogen. Eculizumab wordt bij het aanbevolen doseringsniveau niet gesplitst door imlifidase.

Tabel 1 Aanbevolen tijdsintervallen voor de toediening van geneesmiddelen op basis van antilichamen na toediening van imlifidase

Geneesmiddel	Aanbevolen tijdsinterval na toediening van 0,25 mg/kg imlifidase
paarden-antithymocytenoglobuline, eculizumab	Geen tijdsinterval nodig (kan gelijktijdig met imlifidase worden toegediend)
intraveneuze immunoglobuline (IVIg)	12 uur
alemtuzumab, adalimumab, basiliximab, denosumab, etanercept, rituximab	4 dagen
anti-humaan thymocytenoglobuline van konijnen (rATG), belatacept	1 week

IVIg kan bovendien neutraliserende antilichamen tegen imlifidase bevatten, die imlifidase kunnen inactiveren als IVIg vóór imlifidase wordt toegediend. Er dient rekening te worden gehouden met de halfwaardetijd van IVIg (3-4 weken) voordat imlifidase wordt toegediend aan patiënten die met IVIg worden behandeld. In klinische onderzoeken werd IVIg niet binnen 4 weken vóór imlifidase-infusie toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van imlifidase bij zwangere vrouwen, aangezien zwangerschap een contra-indicatie is voor niertransplantatie.

De resultaten van onderzoek bij konijnen duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de ontwikkeling van embryo/foetus (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Idefirix te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of imlifidase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt vóór blootstelling aan Idefirix.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar vruchtbaarheid en postnatale ontwikkeling uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen in klinische onderzoeken waren pneumonie (5,6%) en sepsis (3,7%). De meest voorkomende bijwerkingen waren infecties (16,7%) (waaronder pneumonie (5,6%), urineweginfectie (5,6%) en sepsis (3,7%)), pijn op infuusplaats (3,7%), infusiegerelateerde reacties (3,7%), alanineaminotransferase verhoogd (3,7%), aspartaataminotransferase verhoogd (3,7%), myalgie (3,7%), hoofdpijn (3,7%) en overmatig blozen (3,7%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen werden vastgesteld in de klinische onderzoeken (N=54). De bijwerkingen zijn volgens de systeem/orgaanklasse en frequentie categorie van MedDRA opgenomen. De frequentie categorieën worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Table 2 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking/ Frequentie	
	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bacteriële en virale infectie	Abdominale infectie Adenovirusinfectie Katheterplaats infectie Infectie Influenza Parvovirusinfectie Pneumonie Postoperatieve wondinfectie Sepsis Bovenste luchtweginfectie Urineweginfectie Wondinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie
Immuunsysteemaandoeningen		Transplantaatafstoting
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid houdingsafhankelijk Hoofdpijn
Oogaandoeningen		Sclerabloeding Gezichtsvermogen afgenomen
Hartaandoeningen		Sinustachycardie
Bloedvataandoeningen		Overmatig blozen Hypertensie Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Het heet hebben Pijn op infuusplaats
Onderzoeken		Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Infusiegerelateerde reacties

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*Infecties*

In de klinische onderzoeken kreeg 16,7% van de patiënten een infectie. Negen infecties waren ernstig van aard en werden in de klinische onderzoeken beoordeeld als gerelateerd aan imlifidase, waarvan er vijf binnen 30 dagen na de behandeling met imlifidase voor het eerst optraden. Acht van de 9 gerelateerde ernstige infecties hadden een duur van minder dan 30 dagen. De incidentie en het

patroon (waaronder de infectiekiem) van ernstige of intense infecties verschilden niet van die welke werden waargenomen bij niertransplantatiepatiënten in het algemeen (zie rubriek 4.4).

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties, waaronder dyspneu en overmatig blozen, werden gemeld bij 5,6% van de patiënten; één leidde ertoe dat de imlifidase-infusie werd onderbroken en de patiënt geen transplantatie onderging. Afgezien van één geval van lichte rash begonnen alle infusiegerelateerde reacties op de dag van infusie met imlifidase en verdwenen deze binnen 90 minuten (zie rubriek 4.4).

Myalgie

Myalgie werd in de klinische onderzoeken gemeld bij 2 patiënten (3,7%). Een van de patiënten had ernstige myalgie zonder dat spierschade werd vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met doses hoger dan de aanbevolen dosis. In geval van overdosering moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd en symptomatisch worden behandeld.

Er bestaat geen specifiek antidotum, maar de depletie van IgG kan worden hersteld door toediening van IVIg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA41.

Werkingsmechanisme

Imlifidase is een cysteineprotease die is afgeleid van het immunoglobuline G (IgG)-afbrekende enzym van *Streptococcus pyogenes* dat de zware keten van alle humane IgG-subklassen splitst maar geen andere immunoglobulinen splitst. De splitsing van IgG leidt tot eliminatie van Fc-afhankelijke effectorfuncties, waaronder CDC en antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC). Door alle IgG te splitsen, verlaagt imlifidase de DSA-spiegel, waardoor transplantatie mogelijk wordt.

Farmacodynamische effecten

Uit klinische onderzoeken blijkt dat IgG binnen enkele uren na toediening van 0,25 mg/kg imlifidase gesplitst werd. Er is geen vroegtijdige toename van plasma-IgG als gevolg van reflux van niet-gesplitste IgG uit het extravasculaire compartiment waargenomen, wat erop wijst dat imlifidase niet alleen de plasma-IgG splitst maar de gehele IgG-pool, met inbegrip van de extravasculaire IgG. De terugkeer van endogene IgG begint 1-2 weken na de toediening van imlifidase en houdt de daaropvolgende weken aan.

Hierbij moet worden opgemerkt dat turbidimetrie-/nephelometriemethoden, die vaak in ziekenhuizen worden toegepast om de totale IgG te meten, geen onderscheid maken tussen verschillende IgG-fragmenten die zijn gegenereerd na behandeling met imlifidase, en daarom niet kunnen worden gebruikt om het behandelingseffect te beoordelen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In drie open-label, eenarmige, 6 maanden durende klinische onderzoeken werden het doseringsschema, de werkzaamheid en de veiligheid van imlifidase beoordeeld als behandeling voorafgaand aan transplantatie om donorspecifieke IgG te verlagen en ervoor te zorgen dat sterk gesensibiliseerde transplantatiekandidaten in aanmerking kunnen komen voor niertransplantatie. Zesenvestig patiënten tussen 20 en 73 jaar bij wie allen terminale nierziekte (*end-stage renal disease*, ESRD) was vastgesteld en die allen dialyse ondergingen, van wie 21 vrouwen (46%) en 25 mannen (54%), ondergingen een transplantatie. Alle patiënten waren gesensibiliseerd, 41 (89%) waren sterk gesensibiliseerd (cPRA $\geq$ 80%), van wie er 33 (72%) een cPRA $\geq$ 95% hadden. Alle patiënten bij wie de kruisproef vóór de behandeling met imlifidase positief was, werden binnen 24 uur naar negatief geconverteerd. Uit de farmacokinetische/farmacodynamische modellering blijkt dat de kruisproef 2 uur na toediening van 0,25 mg/kg imlifidase waarschijnlijk bij 96% van de patiënten negatief wordt en dat de kruisproef na 6 uur waarschijnlijk bij ten minste 99,5% van de patiënten negatief wordt. Alle 46 patiënten waren na 6 maanden nog in leven met een niertransplantaatoverleving van 93%. De nierfunctie bij niertransplantatiepatiënten werd hersteld tot het verwachte bereik, waarbij 90% van de patiënten na 6 maanden een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van > 30 ml/min/1,73 m² had.

In onderzoek 03 werden de veiligheid en werkzaamheid van imlifidase bij verschillende doseringsschema's voorafgaand aan niertransplantatie beoordeeld bij patiënten met ESRD. Tien patiënten werden behandeld met een enkelvoudige dosis van 0,25 (n=5) of 0,5 (n=5) mg/kg imlifidase, waarna ze een transplantatie ondergingen. Zeven patiënten waren DSA-positief en 6 patiënten hadden een positieve kruisproef vóór behandeling met imlifidase. Bij alle 7 patiënten daalde de DSA spiegel en alle positieve kruisproeven werden na de behandeling naar negatief geconverteerd. Alle 10 patiënten ondergingen met succes een transplantatie en hadden na 6 maanden een werkende nier. Acht van de 10 patiënten hadden een eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Patiënten kregen een immunosuppressieve behandeling, waaronder corticosteroïden, calcineurineremmer, mycofenolaatmofetil en IVIg. Bij 3 patiënten trad tijdens het onderzoek AMR op, wat in geen enkel geval tot transplantaatverlies leidde.

In onderzoek 04 werden de werkzaamheid en veiligheid van imlifidase bij sterk HLA-gesensibiliseerde patiënten beoordeeld. Er namen 17 patiënten deel aan het onderzoek, die werden behandeld met een enkelvoudige dosis van 0,24 mg/kg. Vijftien patiënten (88%) waren DSA-positief en 14 patiënten (82%) hadden een positieve kruisproef vóór de behandeling met imlifidase. Bij alle patiënten werd de DSA verlaagd tot concentraties die aanvaardbaar waren voor transplantatie, en alle patiënten ondergingen binnen enkele uren na de behandeling met imlifidase een transplantatie. Van de 17 patiënten hadden 16 na 6 maanden een werkende nier, van wie 15 patiënten (94%) een eGFR > 30 ml/min/1,73 m² hadden. Bij 2 patiënten trad AMR op, wat in geen enkel geval tot transplantaatverlies leidde. Patiënten kregen een immunosuppressieve behandeling, waaronder corticosteroïden, calcineurineremmer, mycofenolaatmofetil, alemtuzumab en IVIg.

In onderzoek 06 werden de werkzaamheid en veiligheid van imlifidase beoordeeld bij het verwijderen van DSA's en het converteren van een positieve kruisproef naar een negatieve bij sterk gesensibiliseerde patiënten om transplantatie mogelijk te maken. Alle patiënten die aan het onderzoek deelnamen, stonden op de wachtlijst voor niertransplantatie en hadden vóór opname in het onderzoek een positieve kruisproef met de beschikbare donor (onder wie twee patiënten met een bevestigde positieve T-cel-CDC-kruisproef). Aan alle 18 patiënten werd de volledige dosis van 0,25 mg/kg imlifidase toegediend, van wie 3 patiënten 2 doses kregen toegediend met een tijdsinterval van 12-13 uur, wat bij alle patiënten leidde tot splitsing van IgG en conversie van een positieve kruisproef naar een negatieve. Bij 57% van de geanalyseerde patiënten werd de kruisproef binnen 2 uur geconverteerd en bij 82% binnen 6 uur. Alle patiënten ondergingen met succes een transplantatie en 16 patiënten (89%) hadden na 6 maanden een werkende nier (onder wie de twee patiënten met een bevestigde positieve T-cel-CDC-kruisproef). Vijftien patiënten (94%) hadden een eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Patiënten kregen een immunosuppressieve behandeling, waaronder corticosteroïden, calcineurineremmer, mycofenolaatmofetil, rituximab, IVIg en alemtuzumab of

paarden-antithymocytenglobuline. Bij 7 patiënten trad actieve AMR op en bij een andere patiënt trad subklinische AMR op, wat in geen enkel geval tot transplantaatverlies leidde.

Langlopend vervolgonderzoek van 46 getransplanteerde patiënten uit de doseringsstudies (02, 03, 04 en 06) liet zien dat de voor overlijden gecorrigeerde patiëntoverleving 85% was (95%-BI [70-93]) en de patiëntoverleving 92% was (95%-BI [77-97]).

Op 5 jaar na transplantatie hadden 25 (83,3%) van de 30 patiënten met een eGFR-onderzoek een eGFR van ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Ouderen

In klinische onderzoeken kregen 3 patiënten van 65 jaar en ouder voorafgaand aan niertransplantatie imlifidase toegediend. De veiligheids- en werkzaamheidsresultaten voor deze patiënten kwamen overeen met die van de totale onderzoekspopulatie zoals beoordeeld aan de hand van de patiënt- en transplantaatoverleving, de nierfunctie en acute afstoting.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met imlifidase in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met niertransplantatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van imlifidase bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met ESRD was vergelijkbaar. De blootstelling aan imlifidase nam evenredig toe na een enkelvoudige intraveneuze infusie van 15 minuten van 0,12 tot 0,50 mg/kg lichaamsgewicht.

De maximale concentratie ($C_{\max}$) van imlifidase werd meteen na afloop van de infusie of kort daarna waargenomen, met een gemiddelde van 5,8 (4,2-8,9) µg/ml na een dosis van 0,25 mg/kg. De eliminatie van imlifidase werd gekenmerkt door een initiële distributiefase met een gemiddelde halfwaardetijd van 1,8 (0,6-3,6) uur en een tragere eliminatiefase met een gemiddelde halfwaardetijd van 89 (60-238) uur. De gemiddelde klaring (*clearance*, CL) was 1,8 (0,6-7,9) ml/uur/kg en het distributievolume (V_z) was 0,20 (0,06-0,55) l/kg tijdens de eliminatiefase.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij konijnen en honden en de ontwikkeling van de embryo/foetus bij konijnen. Vanwege de snelle en uitgebreide ontwikkeling van antilichamen tegen imlifidase en daarmee samenhangende toxiciteit na herhaalde toediening, was een onderzoek naar de vruchtbaarheid en de vroege ontwikkeling van het embryo niet haalbaar. In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werd geen toxiciteit voor de voortplantingsorganen waargenomen, maar het potentiële effect van imlifidase op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen is niet volledig onderzocht. Er werden geen onderzoeken naar pre- of postnatale toxiciteit uitgevoerd. Er werden geen genotoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd aangezien de werkzame stof een eiwit is en directe interactie met DNA of ander chromosomaal materiaal onwaarschijnlijk is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Polysorbaat 80
Trometamol
Dinatriumedetaatdihydraat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

18 maanden

Na reconstitutie

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk van de injectieflacon naar de infuuszak te worden overgebracht.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie en verdunning zijn aangetoond voor de duur van 24 uur bij 2-8 °C en voor de duur van 4 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van reconstitutie en verdunning het risico van microbiële besmetting uitsluit.

Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De oplossing moet tijdens het bewaren worden beschermd tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Idefirix wordt geleverd in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broombutylrubber) en een flip-off-verzegeling (aluminium).

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon of 2 x 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie van het poeder

Voeg 1,2 ml steriel water voor injectie toe aan de injectieflacon met Idefirix en zorg ervoor dat het water langs de glazen wand stroomt en niet direct op het poeder wordt gespoten.

Zwenk de flacon voorzichtig gedurende ten minste 30 seconden om het poeder volledig op te lossen. Schud niet zodat de kans op schuimvorming tot een minimum wordt beperkt. De flacon bevat nu 10 mg/ml imlifidase en er kan maximaal 1,1 ml van de oplossing uit de flacon worden gezogen.

De gereconstitueerde oplossing moet helder en kleurloos zijn. Niet gebruiken als er deeltjes in de oplossing aanwezig zijn of als de oplossing verkleurd is. Aanbevolen wordt de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk van de injectieflacon naar de infuuszak over te brengen.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Voeg langzaam de juiste hoeveelheid gereconstitueerde imlifidase-oplossing toe aan een infuuszak met 50 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie. Houd de infuuszak enkele malen ondersteboven om de oplossing grondig te mengen. De infuuszak moet worden beschermd tegen licht. Er moet gebruik worden gemaakt van een infusieset met een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend inlinefilter (poriegrootte van 0,2 µm). Zie rubriek 4.2 voor meer informatie over de toediening.

De oplossing voor infusie moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring. Voer de oplossing af wanneer deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hansa Biopharma AB
Postbus 785
220 07 Lund
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 2020
Datum van laatste verlenging: 17 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in

module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de transplantatoeverleving op lange termijn verder te onderzoeken bij patiënten die na toediening van Idefirix een niertransplantatie hebben ondergaan, dient de houder van de handelsvergunning een 5 jaar durend prospectief, observationeel vervolgonderzoek uit te voeren en de resultaten hiervan in te dienen.	December 2030

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van Idefirix op lange termijn te bevestigen bij sterk gesensibiliseerde volwassen niertransplantatiepatiënten met een positieve kruisproef met een beschikbare overleden donor, moet de vergunninghouder een gecontroleerd, open-label onderzoek na goedkeuring uitvoeren waarin het overlevingspercentage van het transplantaat na één jaar wordt onderzocht bij niertransplantatiepatiënten met een positieve kruisproef met een overleden donor na desensibilisatie met imlifidase, en de resultaten hiervan indienen.	December 2025

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Idefirix 11 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
imlifidase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 11 mg imlifidase.
Na reconstitutie bevat elke ml concentraat 10 mg imlifidase.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, polysorbaat 80, trometamol, dinatriumedetaatdihydraat en zoutzuur.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

1 injectieflacon

2 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor reconstitutie en het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Idefirix 11 mg poeder voor concentraat
imlifidase
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

11 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Idefirix 11 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie imlifidase

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Idefirix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Idefirix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Idefirix bevat de werkzame stof imlifidase, die behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam immunosuppressiva (afweeronderdrukkende middelen). Het wordt vóór uw niertransplantatie toegediend om te voorkomen dat het immuunsysteem (de afweer van uw lichaam) de gedoneerde nier afstoot.

Idefirix werkt door immunoglobuline G (IgG) in het lichaam af te breken. Dit zijn antilichamen die betrokken zijn bij de vernietiging van ‘vreemde’ of schadelijke stoffen.

Imlifidase is een eiwit van een bacterie genaamd *Streptococcus pyogenes*.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige infectie.
- U heeft een bloedziekte genaamd trombotische trombocytopenische purpura (TTP), waardoor zich bloedstolsels vormen in kleine bloedvaten in het hele lichaam.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Infusiereacties

Idefirix bevat een eiwit dat bij sommige mensen allergische reacties kan veroorzaken. Daarom krijgt u geneesmiddelen om het risico op een allergische reactie te verkleinen. Als u tijdens de infusie (druppelinfusie) verschijnselen van een allergische reactie krijgt, zoals ernstige huiduitslag, kortademigheid, een warm gevoel en overmatig blozen, moet de infusie mogelijk worden vertraagd of stopgezet. Wanneer deze verschijnselen verdwijnen of verbeteren, kan de infusie worden voortgezet.

Infecties

IgG is belangrijk om u te beschermen tegen infecties. Omdat Idefirix IgG afbreekt, krijgt u antibiotica om het risico op infecties te verkleinen.

Antilichaam-gemedieerde afstoting (AMR)

Uw lichaam maakt nieuwe IgG-antilichamen aan, die de getransplanteerde nier kunnen aanvallen. Uw arts zal u nauwlettend controleren en u geneesmiddelen geven om het risico op afstoting te verkleinen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het middel in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Idefirix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Idefirix kan de werking van bepaalde geneesmiddelen beïnvloeden en de dosis van deze middelen moet mogelijk worden aangepast.

Omdat Idefirix IgG afbreekt, werken geneesmiddelen op basis van IgG mogelijk niet als ze gelijktijdig met Idefirix worden toegediend. Dit geldt voor de volgende geneesmiddelen:

- basiliximab (gebruikt om afstoting van niertransplantaten te voorkomen)
- rituximab (gebruikt voor de behandeling van kanker, zoals non-Hodgkin-lymfoom en chronische lymfatische leukemie, en ontstekingsziekten, zoals reumatoïde artritis)
- alemtuzumab (gebruikt voor de behandeling van een vorm van multipale sclerose)
- adalimumab (gebruikt voor de behandeling van ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, psoriasis, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa)
- denosumab (gebruikt bij de behandeling van osteoporose)
- belatacept (gebruikt om afstoting van niertransplantaten te voorkomen)
- etanercept (gebruikt voor de behandeling van ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, gewrichtspsoriasis, spondylitis ankylopoetica en psoriasis)
- konijnen-antithymocytenoglobuline (rATG) (gebruikt om afstoting van niertransplantaten te voorkomen)
- intraveneuze immunoglobuline (IVIg) (gebruikt om abnormaal lage immunoglobulinespiegels in het bloed te verhogen of voor de behandeling van ontstekingsziekten zoals het syndroom van Guillain-Barré, de ziekte van Kawasaki en chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie).

Zwangerschap en borstvoeding

Idefirix wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Neem contact op met uw arts als u vermoedt dat u zwanger bent.

Het is niet bekend of Idefirix in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven als u met Idefirix wordt behandeld.

Idefirix bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Idefirix wordt voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met niertransplantatie en is bedoeld voor gebruik in ziekenhuizen. Het geneesmiddel wordt gedurende ongeveer 15 minuten toegediend via infusie in een ader.

Een professionele zorgverlener berekent de juiste dosis voor u op basis van uw gewicht. Idefirix wordt doorgaans als één enkele dosis toegediend, maar uw arts kan besluiten vóór de transplantatie een tweede dosis toe te dienen.

Aan het eind van deze bijsluiter wordt voor professionele zorgverleners informatie gegeven over de dosisberekening, bereiding en infusie van Idefirix.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Tijdens en na de infusie wordt u nauwlettend gecontroleerd. Professionele zorgverleners zullen u controleren op bijwerkingen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- tekenen van infectie, zoals koorts, koude rillingen, hoesten, zwak gevoel of een algeheel gevoel van onwelzijn (zeer vaak – komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers);
- tekenen van een infusiereactie, zoals ernstige huiduitslag, kortademigheid, een warm gevoel en overmatig blozen (vaak – komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers);
- spierpijn of vermoeidheid (verschijnselen van myalgie) (vaak – komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Andere bijwerkingen zijn:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- infecties: longontsteking (pneumonie), infectie van het bloed (sepsis), buikinfectie, infectie van de bovenste luchtwegen, adenovirusinfectie, parvovirusinfectie, urineweginfectie, griep, wondinfectie, postoperatieve wondinfectie, infectie op de katheterplaats;
- afstoting van transplantaten (IgG-antilichamen zullen proberen uw donornier af te stoten en u kunt een algeheel gevoel van ongemak ervaren);
- hoge of lage bloeddruk (duizeligheid kan een verschijnsel van lage bloeddruk zijn en hoofdpijn kan een verschijnsel van hoge bloeddruk zijn);
- laag aantal rode bloedcellen (anemie);
- duizeligheid bij verandering van lichaamshouding, bijvoorbeeld wanneer u gaat staan;
- hoofdpijn;
- gesprongen bloedvat in het oog;
- verminderd gezichtsvermogen;
- verhoogde hartslag;
- pijn op de plaats van infusie;
- verhoogde waarden van leverenzymen (waargenomen bij bloedonderzoek).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden. Idefirix wordt bewaard in de ziekenhuisapotheek.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2-8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie en verdunning zijn aangetoond voor de duur van 24 uur bij 2-8 °C en voor de duur van 4 uur bij 25 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de oplossing na reconstitutie deeltjes bevat of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is imlifidase. Elke injectieflacon bevat 11 mg imlifidase. Na reconstitutie bevat elke ml concentraat 10 mg imlifidase.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, polysorbaat 80, trometamol, dinatriumedetaatdihydraat en zoutzuur (voor pH-aanpassing). Zie rubriek 2 'Idefirix bevat natrium'.

Hoe ziet Idefirix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Idefirix wordt geleverd in een glazen injectieflacon met een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat). Het poeder is een witte gevriesdroogde cake.
- Verpakkingen bevatten 1 of 2 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Hansa Biopharma AB
Postbus 785
220 07 Lund
Zweden

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Reconstitutie van het poeder

Voeg 1,2 ml steriel water voor injectie toe aan de flacon met Idefirix en zorg ervoor dat het water langs de glazen wand stroomt en niet direct op het poeder wordt gespoten.

Zwenk de flacon voorzichtig gedurende ten minste 30 seconden om het poeder volledig op te lossen. Schud niet zodat de kans op schuimvorming tot een minimum wordt beperkt. De flacon bevat nu 10 mg/ml imlifidase en er kan maximaal 1,1 ml van de oplossing uit de flacon worden gezogen.

De gereconstitueerde oplossing moet helder en kleurloos zijn. Niet gebruiken als er deeltjes in de oplossing aanwezig zijn of als de oplossing verkleurd is. Aanbevolen wordt de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk van de injectieflacon naar de infuuszak over te brengen.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Voeg langzaam de juiste hoeveelheid gereconstitueerde imlifidase-oplossing toe aan een infuuszak met 50 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie. Houd de infuuszak enkele malen ondersteboven om de oplossing grondig te mengen. De infuuszak moet worden beschermd tegen licht.

De oplossing voor infusie moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring. Voer de oplossing af wanneer deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

Toediening

De gehele, volledig verdunde infusievloeistof moet gedurende 15 minuten worden toegediend via een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend inlinefilter (poriegrootte 0,2 µm). Na afloop van de infusie wordt de intraveneuze lijn doorgespoeld met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie om ervoor te zorgen dat de volledige dosis aan de patiënt wordt toegediend. Bewaar het eventueel ongebruikte deel van de oplossing voor infusie niet voor hergebruik.