

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Idefirix 11 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 11 mg imlifidazy wytwarzanej w komórkach *Escherichia coli* techniką rekombinacji DNA.

Po rekonstytucji każdy 1 mL koncentratu zawiera 10 mg imlifidazy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Po rekonstytucji każdy mL koncentratu zawiera 0,5 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek ma postać białego placka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Idefirix jest wskazany do stosowania w leczeniu desensytyzacyjnym (odczulaniu) u wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą. Stosowanie produktu leczniczego Idefirix powinno być ograniczone do pacjentów, u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki — z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni zalecić i nadzorować lekarze specjaliści z doświadczeniem w prowadzeniu leczenia immunosupresyjnego i w opiece nad immunizowanymi biorcami przeszczepu nerki.

Imlifidaza jest przeznaczona wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych.

Dawkowanie

Dawka zależy od masy ciała pacjenta (w kg). Zalecana dawka wynosi 0,25 mg/kg mc. w pojedynczej dawce podanej najlepiej w ciągu 24 godzin przed przeszczepieniem. U większości pacjentów do konwersji wyniku próby krzyżowej wystarcza pojedyncza dawka, ale w razie konieczności drugą dawkę można podać w ciągu 24 godzin od podania pierwszej.

Po zakończeniu leczenia imlifidazą, ale przed przeszczepieniem należy potwierdzić konwersję wyniku próby krzyżowej z dodatniego na ujemny (patrz punkt 4.4).

Zgodnie z rutynowymi procedurami obowiązującymi w ośrodku przeszczepów należy stosować premedykację kortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją.

Ponieważ najczęstszymi zakażeniami u pacjentów z hipogammaglobulinemią są zakażenia dróg oddechowych, do standardu postępowania należy włączyć na 4 tygodnie profilaktykę doustnymi antybiotykami oddziałującymi na patogeny atakujące drogi oddechowe (patrz punkt 4.4).

Pacjenci leczeni imlifidazą powinni dodatkowo otrzymywać, zgodnie ze standardem postępowania, środki indukujące deplecję limfocytów T, z lub bez środków powodujących deplecję limfocytów B (patrz punkt 5.1), tj. podawanie imlifidazy nie eliminuje potrzeby stosowania leczenia immunosupresyjnego zgodnie ze standardem postępowania.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, ale nie ma przesłanek świadczących o konieczności skorygowania dawki w tej grupie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności imlifidazy u pacjentów z umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Brak dostępnych danych.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności imlifidazy u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Idefirix przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Całą, w pełni rozcieńczoną infuzję należy podać w ciągu 15 minut za pomocą zestawu infuzyjnego z jałowym, wbudowanym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białek (wielkość porów 0,2 µm). Zaleca się przepłukanie linii dożylną 0,9% (9 mg/mL) roztworem chlorku sodu do infuzji po podaniu produktu leczniczego, aby zapewnić, że podana została pełna dawka. Nie przechowywać niewykorzystanego roztworu do infuzji do jego ponownego użycia.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Trwające poważne zakażenie.
- Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP). U pacjentów z tą chorobą krwi występuje ryzyko rozwoju choroby posurowiczej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją imlifidazy (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia jakiegokolwiek poważnej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej należy natychmiast przerwać podawanie imlifidazy i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku pojawienia się łagodnych albo umiarkowanych reakcji związanych z infuzją w trakcie leczenia imlifidazą można tymczasowo zatrzymać infuzję i/lub podać produkty lecznicze, takie jak leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe i kortykosteroidy. Zatrzymaną infuzję można wznowić po ustąpieniu objawów.

Zakażenia i profilaktyka zakażeń

W przypadku przeszczepu nerki trwające poważne zakażenia o dowolnej etiologii (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) uznawane są za przeciwwskazanie, a zakażenia przewlekłe — takie jak HBV czy HIV — muszą być dobrze kontrolowane. Należy mieć też na względzie czasowe zmniejszanie stężenia IgG przez imlifidazę. U pacjentów z hipogammaglobulinemią najczęstszymi zakażeniami są zakażenia dróg oddechowych. Dlatego, oprócz ogólnie stosowanej przy przeszczepianiu nerki profilaktyki zakażeń (przeciwko *Pneumocystis carinii*, cytomegalowirusowi i drożdżakom zasiedlającym jamę ustną), zgodnej ze standardem postępowania, wszyscy pacjenci powinni także w ramach profilaktyki przyjmować przez 4 tygodnie doustne antybiotyki przeciwko patogenom atakującym drogi oddechowe. Jeżeli z jakiegokolwiek przyczyny po leczeniu imlifidazą u pacjenta nie zostanie wykonany przeszczep, to mimo wszystko należy przeprowadzić przez 4 tygodnie profilaktyczną antybiotykoterapię przeciwko patogenom atakującym drogi oddechowe.

Stosowanie imlifidazy oraz leczenia indukującego deplecję limfocytów T, z lub bez leków powodujących deplecję limfocytów B pamięci, może zwiększać ryzyko reaktywacji żywych szczepionek atenuowanych i/lub latentnego zakażenia gruźlicą.

Szczepienia

Ze względu na spadek stężenia IgG po leczeniu imlifidazą występuje ryzyko tymczasowego osłabienia działania ochronnego szczepionek, utrzymującego się do 4 tygodni po leczeniu imlifidazą.

Odrzucenie przeszczepu zależne od przeciwciał (antibody-mediated rejection, AMR)

AMR może wystąpić w wyniku aktywności przeciwciał przeciwko antygenom dawcy (donor-specific antibodies, DSA) z odbicia. U pacjentów z bardzo wysokim stężeniem DSA przed przeszczepieniem prawdopodobieństwo wystąpienia wczesnego AMR wymagającego interwencji jest większe. U większości pacjentów w badaniach klinicznych występowała aktywność DSA z odbicia, która osiągała swoje maksimum między 7. a 21. dniem po leczeniu imlifidazą, a AMR wystąpiło u około 30% pacjentów. Wszyscy pacjenci z AMR w badaniach klinicznych pomyślnie zareagowali na leczenie należące do standardu postępowania. Ponowne pojawienie się DSA i zwiększone ryzyko wystąpienia AMR u pacjentów wysoko immunizowanych wymaga opieki lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów immunizowanych, dostępności zasobów oraz gotowości do rozpoznawania i leczenia ostrego AMR zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. Prowadzenie pacjentów powinno obejmować dokładne monitorowanie stężeń przeciwciał przeciwko HLA (ludzki antygen leukocytarny) i kreatyniny w surowicy lub osoczu, a także gotowość do wykonania biopsji w przypadku podejrzenia AMR.

Pacjenci z dodatnim wynikiem próby krzyżowej dla cytotoksyczności limfocytów T zależnej od układu dopełniacza (CDC)

Doświadczenie w zakresie pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem próby krzyżowej CDC limfocytów T przed leczeniem imlifidazą jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

Immunogenność

Oczekuje się, że potencjalny wpływ przeciwciał przeciwko imlifidazie (ang. anti-drug antibodies, ADA) na skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania drugiej dawki imlifidazy, podawanej w ciągu 24

godzin po pierwszej dawce, będzie marginalny, ponieważ nie zaczęły jeszcze powstawać ADA w odpowiedzi na pierwszą dawkę.

Potwierdzenie konwersji wyniku próby krzyżowej

Każdy ośrodek kliniczny powinien korzystać ze swoich standardowych protokołów potwierdzania konwersji wyniku próby krzyżowej z dodatniego na ujemny. W przypadku stosowania testu mikrocytotoksycznego (complement-dependent cytotoxicity crossmatch, CDCXM) należy uwzględnić następujące czynniki pozwalające uniknąć wystąpienia fałszywie dodatnich wyników po leczeniu imlifidazą: IgM musi być inaktywowana, aby móc swoiście oznaczyć zdolność cytotoksyczną IgG i należy unikać stosowania antyludzkiej globuliny (ang. anti-human globulin, AHG). W razie jej zastosowania należy potwierdzić, że oddziałuje ona na fragment Fc, a nie na Fab IgG. Stosowanie AHG przeciwko fragmentowi Fab nie pozwoli na poprawny odczyt wyniku CDCXM u pacjenta leczonego imlifidazą.

Produkty lecznicze na bazie przeciwciał

Imlifidaza to proteaza cysteinowa, która swoiście tnie IgG. W wyniku tego produkty lecznicze wywodzące się z IgG mogą ulegać inaktywacji, jeśli są podawane w skojarzeniu z imlifidazą. Produkty lecznicze na bazie przeciwciał, które są cięte przez imlifidazę, obejmują między innymi: bazyliksymab, rytuksymab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept, króliczą globulinę antytymocytarną (rATG) oraz dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIg) (patrz punkt 4.5, w którym zebrano zalecenia dotyczące odstępów czasowych między podaniem imlifidazy a podaniem produktów leczniczych na bazie przeciwciał).

IVIg mogą zawierać przeciwciała neutralizujące przeciwko imlifidazie, które mogą ją inaktywować w przypadku podania IVIg przed imlifidazą (patrz punkt 4.5).

Informacje o substancjach pomocniczych

Idefirix zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Idefirix zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 w każdym mL. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Imlifidaza swoiście tnie IgG, a swoistość gatunkowa prowadzi do degradacji wszystkich podklas ludzkiej i króliczej IgG. W wyniku tego produkty lecznicze wywodzące się z ludzkiej albo króliczej IgG mogą ulegać inaktywacji, jeśli są podawane w skojarzeniu z imlifidazą. Do produktów leczniczych na bazie przeciwciał, które są cięte przez imlifidazę, należą między innymi: bazyliksymab, rytuksymab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept, rATG oraz IVIg.

Imlifidaza nie powoduje degradacji końskiej globuliny antytymocytarnej, więc zachowanie odstępu czasu między podaniem tych leków nie jest konieczne. Imlifidaza nie tnie ekulizumabu stosowanego w zalecanej dawce.

Tabela 1 Zalecany odstęp czasu między podaniem produktów leczniczych na bazie przeciwciał a podaniem imlifidazy

Produkt leczniczy	Zalecany odstęp po podaniu 0,25 mg/kg mc. imlifidazy
końska globulina antytymocytarne, ekulizumab	zachowanie odstępu niekonieczne (można podawać jednocześnie z imlifidazą)

dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIg)	12 godzin
alemtuzumab, adalimumab, bazyliksymab, denosumab, etanercept, rytuksymab	4 dni
królicza globulina przeciwko ludzkim tymocytom (rATG), belatacept	1 tydzień

IVIg mogą ponadto zawierać przeciwciała neutralizujące przeciwko imlifidazie, które mogą ją inaktywować, jeśli IVIg podano przed imlifidazą. Przed podaniem imlifidazy pacjentom leczonym IVIg należy uwzględnić okres półtrwania IVIg, wynoszący 3–4 tygodnie. W badaniach klinicznych nie podawano IVIg w okresie 4 tygodni przed infuzją imlifidazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych na temat stosowania imlifidazy u ciężarnych kobiet, ponieważ ciąża stanowi przeciwwskazanie do przeszczepienia nerki.

Badania na królikach nie ujawniają jednak bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu imlifidazy na rozwój zarodka lub płodu (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania Idefirix w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy imlifidaza przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Przed ekspozycją na Idefirix należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie prowadzono odrębnych badań dotyczących płodności i rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych były zapalenie płuc (5,6%) oraz posocznica (3,7%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zakażenia (16,7%) — w tym zapalenie płuc (5,6%), zakażenie układu moczowego (5,6%) i posocznica (3,7%) — ból w miejscu podania infuzji (3,7%), reakcje związane z infuzją (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (3,7%), mialgia (3,7%), ból głowy (3,7%) oraz rumień (3,7%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zidentyfikowano w badaniach klinicznych (N = 54). Poniżej wymieniono działania niepożądane uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania definiuje się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane/ Częstość	
	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie bakteryjne i wirusowe	Zakażenie jamy brzusznej Zakażenie adenowirusem Zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika Zakażenie Grypa Zakażenie parwowirusem Zapalenie płuc Zakażenie rany pozabiegowej Posocznica Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie układu moczowego Zakażenie rany
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego		Odrzucenie przeszczepu
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy zależne od pozycji Ból głowy
Zaburzenia oka		Krwotok twardówkowy Zaburzenia wzroku
Zaburzenia serca		Tachykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe		Rumień Nadciśnienie Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Mialgia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie gorąca Ból w miejscu podania infuzji
Badania diagnostyczne		Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (AlAT) Podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcje związane z infuzją

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych u 16,7% pacjentów wystąpiło zakażenie. 9 przypadków zakażeń w badaniach klinicznych miało charakter poważny i zostało ocenione jako powiązane z imlifidazą, z czego 5 wystąpiło w ciągu 30 dni po leczeniu imlifidazą. 8 z 9 powiązanych przypadków poważnych zakażeń trwało krócej niż 30 dni. Częstość występowania poważnych lub ciężkich zakażeń i ich charakter (w tym wywołujące je czynniki zakaźne) nie różniły się od tych ogólnie obserwowanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z infuzją

U 5,6% pacjentów zgłoszono wystąpienie reakcji związanych z infuzją, w tym duszności i zaczerwienienia, na skutek czego w jednym przypadku wstrzymano infuzję imlifidazy i nie wykonano przeszczepienia. Z wyjątkiem jednego przypadku łagodnej wysypki wszystkie reakcje związane z infuzją pojawiały się w dniu podania imlifidazy w infuzji i ustępowały w ciągu 90 minut (patrz punkt 4.4).

Mialgia

W badaniach klinicznych zgłoszono mialgię u 2 pacjentów (3,7%). U jednego pacjenta wystąpiła ciężka postać mialgii, ale bez uszkodzenia mięśni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem większych dawek niż zalecane. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować pacjenta i zastosować leczenie objawowe.

Nie istnieje swoista odtrutka, ale podanie IVIg może odwrócić zmniejszanie stężenia IgG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunosupresanty, selektywne immunosupresanty, kod ATC: L04AA41.

Mechanizm działania

Imlifidaza to proteaza cysteinowa będąca pochodną enzymu rozkładającego immunoglobulinę G (IgG) ze *Streptococcus pyogenes*, która tnie łańcuchy ciężkie wszystkich podklas ludzkiej IgG, ale nie działa na inne immunoglobuliny. Cięcie IgG prowadzi do eliminacji funkcji efektorowych zależnych od fragmentu Fc, w tym CDC i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Dzięki cięciu wszystkich IgG imlifidaza zmniejsza stężenie DSA i umożliwia przeszczepienie narządu.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych wykazano, że cięcie IgG zachodzi w ciągu kilku godzin po podaniu imlifidazy w dawce 0,25 mg/kg mc. Nie zaobserwowano wczesnego wzrostu stężenia IgG w osoczu na skutek przejścia niepojętej IgG z kompartmentu pozanaczyniowego, co wskazuje, że imlifidaza

tnie nie tylko IgG w osoczu, lecz także całą pulę IgG, w tym IgG pozanaczyniową. Powrót endogennej IgG pojawia się po 1–2 tygodniach od podania imlifidazy, a wzrost stężenia utrzymuje się w kolejnych tygodniach.

Należy zauważyć, że metody turbidymetryczne/nefelometryczne, powszechnie stosowane w szpitalach do oznaczenia IgG całkowitej, nie pozwalają na rozróżnienie fragmentów IgG powstałych po leczeniu imlifidazą, dlatego nie powinny być wykorzystane do oceny efektów leczenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W 3 otwartych, 6-miesięcznych badaniach klinicznych z jedną grupą oceniano schemat dawkowania, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imlifidazy jako leczenia stosowanego przed przeszczepieniem w celu zmniejszenia stężenia IgG swoistej dla dawcy i umożliwienia zakwalifikowania wysokoimmunizowanych kandydatów do przeszczepu nerki. Przeszczepienie wykonano u 46 pacjentów w wieku od 20 do 73 lat, u każdego rozpoznano schyłkową niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) i prowadzono dializoterapię; w grupie pacjentów znalazło się 21 (46%) kobiet i 25 (54%) mężczyzn. Wszyscy pacjenci byli immunizowani, z czego 41 (89%) — wysokoimmunizowani (cPRA $\geq 80\%$), a 33 (72%) z nich miało cPRA $\geq 95\%$. U wszystkich pacjentów, u których przed leczeniem imlifidazą wynik próby krzyżowej był dodatni, w ciągu 24 godzin uzyskano wynik ujemny. W modelowaniu PKPD wykazano, że po 2 godzinach od podania imlifidazy w dawce 0,25 mg/kg mc. prawdopodobieństwo uzyskania ujemnej próby krzyżowej występuje u 96% pacjentów, a po 6 godzinach — u co najmniej 99,5%. Wszyscy pacjenci żyli po upływie 6 miesięcy, a przeżycie przeszczepionej nerki wynosiło 93%. Czynność nerki powróciła do zakresu oczekiwanego dla pacjentów po przeszczepieniu nerki, przy czym u 90% pacjentów po upływie 6 miesięcy szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił >30 ml/min/1,73 m².

W badaniu 03 oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność imlifidazy stosowanej w różnych schematach dawkowania u pacjentów z ESRD przed przeszczepieniem nerki. U 10 pacjentów zastosowano pojedynczą dawkę 0,25 (n = 5) albo 0,5 (n = 5) mg/kg mc. imlifidazy i poddano przeszczepowi. Przed leczeniem imlifidazą 7 pacjentów miało dodatni wynik w kierunku DSA, a 6 pacjentów — dodatnią próbę krzyżową. Po zastosowaniu imlifidazy stężenie DSA zmniejszyło się u wszystkich 7 pacjentów, a wszystkie dodatnie wyniki próby krzyżowej uległy konwersji do ujemnych. U wszystkich 10 pacjentów przeszczepienie zakończyło się powodzeniem, a czynność nerki była prawidłowa po upływie 6 miesięcy. U 8 z 10 pacjentów eGFR wynosił >30 mL/min/1,73 m². Pacjentom podawano leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy, inhibitor kalcyneuryny, mykofenolan mofetylu i IVIg. U 3 pacjentów w trakcie badania wystąpiło AMR, ale w żadnym przypadku nie doszło do utraty przeszczepu.

W badaniu 04 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imlifidazy u pacjentów z wysokim stopniem immunizacji przeciwko HLA. Do badania włączono 17 pacjentów i zastosowano leczenie pojedynczą dawką wynoszącą 0,24 mg/kg mc. Przed leczeniem imlifidazą 15 (88%) pacjentów miało dodatni wynik w kierunku DSA, a 14 (82%) pacjentów — dodatnią próbę krzyżową. U wszystkich pacjentów stężenie DSA zostało zredukowane do wartości, które pozwalają na przeprowadzenie przeszczepienia — co wykonano u wszystkich pacjentów po kilku godzinach od podania imlifidazy. U 16 z 17 pacjentów czynność nerki po 6 miesiącach była prawidłowa, a u 15 (94%) pacjentów eGFR wynosił >30 ml/min/1,73 m². U 2 pacjentów wystąpiło AMR, ale w żadnym przypadku nie doszło do utraty przeszczepu. Pacjentom podawano leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy, inhibitor kalcyneuryny, mykofenolan mofetylu, alemtuzumab i IVIg.

W badaniu 06 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imlifidazy w zakresie całkowitej redukcji DSA i konwersji wyniku próby krzyżowej z dodatniego na ujemny u pacjentów wysokoimmunizowanych, co powinno umożliwić przeszczepienie. Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli umieszczeni na liście oczekujących na przeszczep nerki i przed włączeniem do badania mieli dodatnią próbę krzyżową z dostępną dawką (w tym 2 pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem próby krzyżowej CDC limfocytów T). 18 pacjentów przyjęło pełną dawkę 0,25 mg/kg mc. imlifidazy, z czego 3 pacjentów przyjęło 2 dawki w odstępie 12–13 godzin, co

spowodowało cięcie IgG i konwersję dodatniego wyniku próby krzyżowej do wyniku ujemnego u wszystkich pacjentów. W ciągu 2 godzin konwersja wyniku próby krzyżowej nastąpiła u 57% analizowanych pacjentów, a w ciągu 6 godzin — u 82%. U wszystkich pacjentów przeszczepienie zakończyło się powodzeniem, a u 16 (89%) pacjentów czynność nerki była prawidłowa po upływie 6 miesięcy (w tym u 2 pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem próby krzyżowej CDC limfocytów T). U 15 (94%) pacjentów eGFR wynosił >30 mL/min/1,73 m². Pacjentom podawano leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy, inhibitor kalcyneuryny, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, IVIg i alemtuzumab lub końską globulinę antytymocytarną. U 7 pacjentów wystąpiła aktywna postać AMR, a u jednego — postać skąpoobjawowa, ale w żadnym przypadku nie doszło do utraty przeszczepu.

Długoterminowa obserwacja 46 pacjentów z przeszczepem w badaniach macierzystych (02, 03, 04 i 06) wykazała, że po 5 latach od przeszczepienia całkowite przeżycie przeszczepu (skorygowane o zgon) wyniosło 85% (95% CI [70-93]), a przeżycie pacjenta wyniosło 92% (95% CI [77-97]). Po 5 latach od przeszczepienia u 25 (83,3%) z 30 pacjentów z oceną eGFR współczynnik eGFR wyniósł ≥ 30 mL/min/1,73 m².

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych imlifidazę przed przeszczepieniem nerki podano 3 pacjentom w wieku 65 lat i starszym. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u tych pacjentów były spójne z wynikami w całej populacji badania na podstawie oceny przeżycia pacjenta i przeszczepu, czynności nerki i ostrego odrzucenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań imlifidazy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży, u których wykonuje się przeszczep nerki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne imlifidazy u osób zdrowych i pacjentów z ESRD były porównywalne. Ekspozycja na imlifidazę rosła proporcjonalnie po podaniu pojedynczej dawki 0,12–0,50 mg/kg mc. w 15-minutowej infuzji.

Maksymalne stężenie ($C_{\max}$) imlifidazy obserwowano w momencie zakończenia infuzji albo tuż po jej zakończeniu, a średnia wartość wynosiła 5,8 (4,2–8,9) µg/mL po podaniu dawki 0,25 mg/kg mc. Eliminację imlifidazy cechowało występowanie fazy początkowej dystrybucji, ze średnim okresem półtrwania wynoszącym 1,8 (0,6–3,6) godziny, i fazy wolniejszej eliminacji, ze średnim okresem półtrwania wynoszącym 89 (60–238) godzin. Średni klirens (CL) wyniósł 1,8 (0,6–7,9) mL/h/kg, a objętość dystrybucji w fazie eliminacji (V_z) wynosiła 0,20 (0,06–0,55) l/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań nieklinicznych nie ujawniają żadnych konkretnych zagrożeń dla ludzi, zgodnie z badaniami toksyczności dawki powtórzonej u królików i psów oraz badaniem rozwoju zarodkowo-płodowego u królików. Ze względu na szybkie powstawanie dużej liczby przeciwciał przeciwko imlifidazie i związane z tym działania toksyczne po wielokrotnym podaniu badanie płodności i wczesnego rozwoju zarodka nie było wykonalne. W badaniach toksyczności dawki powtórzonej nie zaobserwowano działań toksycznych na narządy rozrodcze, ale potencjalny wpływ imlifidazy na

męskie i żeńskie narządy rozrodcze nie został w pełni określony. Nie prowadzono badań toksyczności przed- ani pourodzeniowej. Nie prowadzono badań genotoksyczności, ponieważ substancją czynną jest białko i mało prawdopodobne jest, by oddziaływało ono bezpośrednio z DNA lub innym materiałem chromosomowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Polisorbat 80
Trometamol
Disodu edetynian dwuwodny
Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

18 miesięcy

Po rekonstytucji

Roztwór po rekonstytucji należy od razu przenieść z fiolki do worka infuzyjnego.

Po rozcieńczeniu

Wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna produktu po rekonstytucji i rozcieńczeniu wynosi 24 godziny w temperaturze 2–8°C, w tym przez 4 godziny w temperaturze 25°C w ciągu 24-godzinnego okresu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda rekonstytucji i rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt powinien zostać natychmiast użyty.

Za warunki przechowywania gotowego produktu, który nie został niezwłocznie wykorzystany, odpowiada użytkownik. Roztwór produktu należy przechowywać chroniąc przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiowym kapslem i plastikowym zdejmowanym krążkiem, zawiera 11 mg proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Wielkość opakowania to 1 fiolka albo 2 x 1 fiolka. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja proszku

Do fiolki zawierającej produkt leczniczy Idefirix wprowadzić 1,2 mL jałowej wody do wstrzykiwań, zwracając uwagę, by strumień wody kierować na szklane ścianki, a nie bezpośrednio na proszek.

Delikatnie obracać fiolkę przez co najmniej 30 sekund, aby proszek całkowicie się rozpuścił. Nie wstrząsać, aby ograniczyć prawdopodobieństwo powstawania piany. Tak uzyskany roztwór w fiolce zawiera imlifidazę w stężeniu 10 mg/mL. Możliwe jest pobranie do 1,1 mL roztworu.

Roztwór po rekonstytucji powinien być klarowny do lekko opalizującego i bezbarwny lub lekko żółty. Nie używać, jeśli w roztworze widoczne są cząstki stałe lub jest on przebarwiony. Zaleca się od razu przenieść roztwór po rekonstytucji z fiolki do worka infuzyjnego.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Powoli wprowadzić właściwą objętość roztworu imlifidazy po rekonstytucji do worka infuzyjnego zawierającego 50 mL roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/mL (0,9%). Kilkukrotnie odwrócić worek infuzyjny, aby dokładnie wymieszać roztwór. Chronić worek infuzyjny przed światłem przez cały czas. Należy zastosować zestaw infuzyjny z jałowym, wbudowanym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka (wielkość porów 0,2 µm). Więcej informacji na temat podawania leku znajduje się w punkcie 4.2.

Przed podaniem obejrzyć roztwór do infuzji pod kątem obecności cząstek stałych lub przebarwienia. Nie używać roztworu, jeśli występują w nim cząstki stałe lub jest przebarwiony.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 sierpnia 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 lipca 2026 r

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

Biotechnologines farmacijos centras Biotechpharma UAB
Mokslininkų g. 4
LT-08412 Wilno
Litwa

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

Biotechnologines farmacijos centras Biotechpharma UAB
Mokslininkų g. 4
LT-08412 Wilno
Litwa

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post authorisation efficacy study, PAES): w celu dalszego zbadania długoterminowego przeżycia przeszczepu u pacjentów, którym przeszczepiono nerkę po podaniu produktu Idefirix. Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić prospektywne, 5-letnie, obserwacyjne, przedłużone badanie kontrolne i przedstawić jego wyniki.	luty 2032 r.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004 podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Idefirix u wysokoimmunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić kontrolowane, otwarte badanie po dopuszczeniu do obrotu, testujące odsetek przeżycia przeszczepu po roku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z dodatnią próbą krzyżową ze zmarłym dawcą i po desensytyzacji imlifidazą, a także przedstawić wyniki tego badania.	luty 2027 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Idefirix 11 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
imlifidaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 11 mg imlifidazy.
Po rekonstytucji 1 mL koncentratu zawiera 10 mg imlifidazy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, polisorbat 80, trometamol, disodu edetynian dwuwodny i kwas chlorowodorowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka
2 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed rekonstytucją i zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Idefirix 11 mg proszek do sporządzania koncentratu
imlifidaza
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

11 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Idefirix 11 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji imlifidaza

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Idefirix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Idefirix
3. Jak stosować lek Idefirix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Idefirix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Idefirix i w jakim celu się go stosuje

Lek Idefirix zawiera substancję czynną imlifidazę, która należy do grupy leków zwanych immunosupresantami. Jest on podawany przed przeszczepieniem nerki, aby zapobiec jej odrzuceniu przez układ odpornościowy biorcy (mechanizmy obronne organizmu).

Działanie leku Idefirix polega na rozbijaniu w organizmie pacjenta przeciwciał nazywanych immunoglobulinami G (IgG), które uczestniczą w niszczeniu obcych albo szkodliwych substancji.

Imlifidaza to białko pochodzące z bakterii o nazwie *Streptococcus pyogenes*.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Idefirix

Kiedy nie przyjmować leku Idefirix

- jeśli pacjent ma uczulenie na imlifidazę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie,
- jeśli pacjent choruje na zaburzenie krwi nazywane zakrzepową płamicą małopłytkową (TTP), powodujące powstawanie w organizmie zakrzepów krwi w małych naczyniach krwionośnych.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje związane z infuzją

Lek Idefirix zawiera białko i może u niektórych osób powodować reakcje alergiczne. Pacjent otrzyma leki zmniejszające ryzyko ich wystąpienia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej — takich jak ciężka wysypka, duszności, uczucie gorąca, rumień — w trakcie podawania infuzji (kroplówki) może być konieczne zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie infuzji. Po ustąpieniu lub złagodzeniu objawów infuzję można kontynuować.

Zakażenia

IgG odgrywają ważną rolę w ochronie organizmu przed zakażeniami, a ponieważ lek Idefirix powoduje rozpad IgG, podane zostaną antybiotyki zmniejszające ryzyko zakażeń.

Odrzucenie przeszczepu zależne od przeciwciał (AMR)

Organizm zacznie wytwarzać nowe przeciwciała IgG, które mogą zaatakować przeszczepioną nerkę. Pacjent będzie ściśle monitorowany przez lekarza i otrzyma leki zmniejszające ryzyko odrzucenia.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Idefirix dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek Idefirix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Lek Idefirix może wpływać na działanie innych leków i może być konieczne dostosowanie ich dawek.

Ponieważ lek Idefirix powoduje rozpad IgG, niektóre leki wywodzące się z IgG mogą nie działać w przypadku ich jednoczesnego podania z lekiem Idefirix. Dotyczy to następujących leków:

- bazyliksymab (stosowany do zapobiegania odrzuceniu przeszczepu nerki),
- rytuksymab (stosowany w leczeniu nowotworów, takich jak chłoniak nieziarniczy i przewlekła białaczka limfocytowa, a także chorób zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów),
- alemtuzumab (stosowany w leczeniu jednej z postaci stwardnienia rozsianego),
- adalimumab (stosowany w leczeniu chorób zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego),
- denosumab (stosowany w leczeniu osteoporozy),
- belatacept (stosowany do zapobiegania odrzuceniu przeszczepu nerki),
- etanercept (stosowany w leczeniu chorób zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszcycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczyca),
- królicza globulina antytymocytarna (rATG, stosowana do zapobiegania odrzuceniu przeszczepu nerki),
- dożylne preparaty immunoglobulin (IVIg, stosowane do zwiększenia nieprawidłowo niskiego stężenia immunoglobulin we krwi albo w leczeniu chorób zapalnych, takich jak zespół Guillaina-Barrégo, choroba Kawasaki i przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna).

Ciąża i karmienie piersią

Lek Idefirix nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, powinna poradzić się lekarza.

Nie wiadomo, czy lek Idefirix przenika do mleka ludzkiego. Karmienie piersią podczas leczenia tym lekiem nie jest zalecane.

Lek Idefirix zawiera sód i polisorbát 80

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbátu 80 w każdym mL. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Poinformuj lekarza, jeśli masz jakiegokolwiek alergię.

3. Jak stosować lek Idefirix

Lek Idefirix zostanie przepisany przez lekarza doświadczonego w zakresie przeszczepiania nerek i jest przeznaczony do stosowania w warunkach szpitalnych. Lek ten będzie podawany w infuzji dożylniej trwającej około 15 minut.

Pracownik opieki medycznej obliczy właściwą dawkę leku na podstawie masy ciała pacjenta. Lek Idefirix zwykle podawany jest w pojedynczej dawce, ale lekarz może zalecić podanie drugiej dawki przed wykonaniem przeszczepienia.

Informacje dla pracowników opieki medycznej dotyczące obliczania dawki, przygotowania i podawania leku Idefirix w infuzji zamieszczono na końcu tej ulotki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Idefirix

Pacjent będzie ściśle monitorowany w trakcie i po zakończeniu infuzji. Pracownicy opieki medycznej będą obserwować pacjenta pod kątem działań niepożądanych.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, dreszcze, kaszel, osłabienie, ogólne złe samopoczucie (bardzo częste — mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób),
- objawy reakcji związanej z infuzją, takie jak ciężka wysypka, duszności, uczucie gorąca, rumień (częste — mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób),
- ból mięśni lub zmęczenie (objawy mialgii) (częste — mogą wystąpić u 1 na 10 osób).

Inne działania niepożądane obejmują:

Częste (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia: zakażenie płuc (zapalenie płuc), zakażenia krwi (posocznica), zakażenie jamy brzusznej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie adenowirusem, zakażenie parwowirusem, zakażenie układu moczowego, grypa, zakażenie rany, zakażenie rany pozabiegowej, zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika,
- odrzucenie przeszczepu (przeciwciała IgG będą próbowały wywołać odrzucenie nerki pobranej od dawcy, pacjent może odczuwać ogólny dyskomfort),
- wysokie albo niskie ciśnienie krwi (objawami niskiego ciśnienia krwi mogą być zawroty głowy, a objawami wysokiego ciśnienia krwi — ból głowy),
- spadek liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość),
- zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała, np. podczas wstawania,
- ból głowy,
- pęknięcie naczyń krwionośnych w oku,
- osłabiony wzrok,
- przyspieszenie akcji serca,
- ból w miejscu podania infuzji,
- podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (w badaniach krwi).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Idefirix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Lek Idefirix przechowywany jest w aptece szpitalnej.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełka po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna produktu po rekonstytucji i rozcieńczeniu wynosi 24 godziny w temperaturze 2–8°C, w tym przez 4 godziny w temperaturze 25°C w ciągu 24-godzinnej okresu.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się występowanie cząstek stałych lub przebarwienie po rekonstytucji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Idefirix

- Substancją czynną leku jest imlifidaza. Każda fiolka zawiera 11 mg imlifidazy. Po rekonstytucji 1 mL koncentratu zawiera 10 mg imlifidazy.
- Pozostałe składniki to: mannitol, polisorbat 80, trometamol, disodu edetynian dwuwodny i kwas chlorowodorowy (do regulacji pH). Patrz punkt 2 „Lek Idefirix zawiera sól i polisorbat 80”.

Jak wygląda lek Idefirix i co zawiera opakowanie

- Lek Idefirix jest dostarczany w szklanej fiolce zawierającej proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). Proszek ma postać białego, liofilizowanego placka.
 - Opakowanie zawiera 1 albo 2 fiolki.
- Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Biotechnologines farmacijos centras Biotechpharma UAB
Mokslininkų g. 4
LT-08412 Wilno
Litwa

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Rekonstytucja proszku

Do fiolki zawierającej produkt leczniczy Idefirix wprowadzić 1,2 mL jałowej wody do wstrzykiwań, zwracając uwagę, by strumień wody kierować na szklane ścianki, a nie bezpośrednio na proszek.

Delikatnie obracać fiolkę przez co najmniej 30 sekund, aby proszek całkowicie się rozpuścił. Nie wstrząsać, aby ograniczyć prawdopodobieństwo powstawania piany. Tak uzyskany roztwór w fiolce zawiera imlifidazę 10 mg/mL. Możliwe jest pobranie do 1,1 mL roztworu.

Roztwór po rekonstytucji powinien być klarowny do lekko opalizującego i bezbarwny lub lekko żółty. Nie używać, jeśli w roztworze widoczne są cząstki stałe lub jest on przebarwiony. Roztwór po rekonstytucji zaleca się od razu przenieść z fiolki do worka infuzyjnego.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Powoli wprowadzić właściwą objętość roztworu imlifidazy po rekonstytucji do worka infuzyjnego zawierającego 50 mL roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/mL (0,9%). Kilukrotnie odwrócić worek infuzyjny, aby dokładnie wymieszać roztwór. Chronić worek infuzyjny przed światłem przez cały czas.

Przed podaniem wzrokowo sprawdzić roztwór do infuzji pod kątem obecności cząstek stałych lub przebarwienia. Nie używać roztworu, jeśli występują w nim cząstki stałe lub jest on przebarwiony.

Podanie

Całą, w pełni rozcieńczoną infuzję podać w ciągu 15 minut za pomocą zestawu infuzyjnego i przez jałowy, wbudowany, niepirogenny filtr infuzyjny o niskim stopniu wiązania białka (wielkość porów 0,2 µm). Po zakończeniu infuzji przepłukać linię dożylną roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji, co zapewni, że pacjent otrzyma pełną dawkę leku. Nie przechowywać niezużytego roztworu do infuzji do jego późniejszego wykorzystania.