

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Idefirix 11 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 11 mg imlifidaze, proizvedene v celicah *Escherichia coli* z metodo rekombinantne DNK.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine 10 mg imlifidaze.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine 0,5 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Prašek je bela pogača.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Idefirix je indicirano za desenzibilizacijsko zdravljenje pri visoko senzibiliziranih odraslih bolnikih, ki so kandidati za presaditev ledvice, s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa proti razpoložljivemu umrlemu darovalcu. Uporabo zdravila Idefirix je treba omejiti na bolnike, za katere ni verjetno, da bi jim sicer izvedli presaditev skladno z razpoložljivim sistemom za dodelitev ledvic, vključno s programi prioritizacije za visoko senzibilizirane bolnike.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo predpisati in nadzirati zdravniki specialisti z izkušnjami pri vodenju imunosupresivnega zdravljenja in obravnavanju senzibiliziranih bolnikov, ki so kandidati za presaditev.

Uporaba imlifidaze je omejena izključno na bolnišnice.

Odmerjanje

Odmerek temelji na telesni masi bolnika (kg). Priporočeni odmerek je 0,25 mg/kg v obliki enkratnega odmerka, po možnosti 24 ur pred presaditvijo. En odmerek zadostuje za konverzijo rezultata navzkrižnega preskusa pri večini bolnikov, vendar se lahko uporabi še en odmerek v 24 urah po prvem, če je treba.

Po zdravljenju z imlifidazo je treba pred presaditvijo potrditi konverzijo rezultata navzkrižnega preskusa iz pozitivne v negativno (glejte poglavje 4.4).

Uporabiti je treba premedikacijo s kortikosteroidi in antihistaminiki, da se zmanjša tveganje za reakcije, povezane z infundiranjem, skladno z rutinskimi postopki v transplantacijski ustanovi.

Ker so okužbe dihal najpogostejše okužbe pri bolnikih s hipogamaglobulinemijo, je treba standardni oskrbi 4 tedne dodajati profilaktične peroralne antibiotike (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki prejemajo imlifidazo, morajo poleg tega prejemati tudi standardne učinkovine za deplecijo limfocitov T, z učinkovinami za deplecijo limfocitov B ali brez njih (glejte poglavje 5.1), tj. imlifidaza ne odpravi potrebe po standardnem imunosupresivnem zdravljenju.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Podatki o uporabi pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejeni, vendar ni dokazov, ki bi kazali, da je pri teh bolnikih potrebna prilagoditev odmerka.

Jetrna okvara

Varnost in učinkovitost imlifidaze pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost imlifidaze pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Idefirix je samo za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

Celoten popolnoma razredčen odmerek je treba infundirati v 15 minutah, infundiranje pa mora potekati z infuzijskim kompletom in sterilnim vdelanim nepirogenim filtrom z majhno vezavo beljakovin (velikost por 0,2 µm). Po dovajanju odmerka je priporočljivo izprati infuzijsko linijo z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje, da se zagotovi dovajanje celotnega odmerka. Ne shranjujte morebitne neporabljene raztopine za infundiranje za vnovično uporabo.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Potekajoča resna okužba.
- Trombotična trombocitopenična purpura (TTP). Pri bolnikih s to boleznijo krvi lahko obstaja tveganje za pojav serumske bolezni.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Reakcije, povezane z infundiranjem

Pri uporabi imlifidaze v kliničnih študijah so poročali o reakcijah, povezanih z infundiranjem (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi kakršna koli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje z imlifidazo takoj prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje. Blage ali zmerne reakcije, povezane z infundiranjem, ki se pojavijo med zdravljenjem z imlifidazo, je mogoče obvladati z začasno prekinitvijo infundiranja in/ali uporabo zdravil, kot so antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi. Prekinjeno infundiranje se lahko nadaljuje, ko simptomi izginejo.

Okužbe in profilaksa okužb

Pri presaditvi ledvic se potekajoče resne okužbe kakršnega koli izvora (bakterijske, virusne ali glivične) štejejo kot kontraindikacija, kronične okužbe, kot sta okužbi z virusom HBV ali HIV, pa je treba dobro nadzorovati. Upoštevati je treba začasno zmanjšanje količine IgG, ki ga povzroči imlifidaza. Najpogostejše okužbe pri bolnikih s hipogamaglobulinemijo so okužbe dihal. Zato morajo vsi bolniki poleg standardne profilakse okužb pri presaditvi ledvic na splošno (proti *Pneumocystis carinii*, citomegalovirusu in ustni kandidozi) 4 tedne prejemati tudi profilaktične peroralne antibiotike, ki delujejo proti povzročiteljem bolezni v dihalih. Če bolniku zaradi katerega koli vzroka po zdravljenju z imlifidazo ne izvedejo presaditve, mu je treba kljub temu 4 tedne dajati profilaktične peroralne antibiotike proti povzročiteljem bolezni v dihalih.

Uporaba imlifidaze in induksijskega zdravljenja za deplecijo limfocitov T, skupaj z zdravljenjem za deplecijo limfocitov B ali brez njega, lahko poveča tveganje za reaktivacijo živih atenuiranih cepiv in/ali latentne tuberkuloze.

Cepiva

Zaradi znižanih ravni IgG po zdravljenju z imlifidazo obstaja tveganje za začasno zmanjšanje zaščite, ki jo zagotavlja cepivo, še 4 tedne po zdravljenju z imlifidazo.

Zavrnitev, ki jo posredujejo protitelesa (AMR – Antibody-mediated rejection)

AMR se lahko pojavi kot posledica povratnega učinka pojava protiteles, specifičnih za darovalca (DSA – donor-specific antibodies). Pri bolnikih z zelo visokimi ravni DSA pred presaditvijo obstaja večja verjetnost, da se bo pojavila AMR, zaradi katere bo treba ukrepati. Pri večini bolnikov v kliničnih študijah je prišlo do povratnega učinka pojava DSA, ki je dosegel največjo vrednost 7 do 21 dni po zdravljenju z imlifidazo, AMR pa se je pojavila pri približno 30 % bolnikov. V kliničnih študijah so vse bolnike z AMR uspešno obravnavali s standardnim zdravljenjem. Pri ponovnem pojavu DSA in povečanem tveganju za AMR pri zelo senzibiliziranih bolnikih so potrebne predhodne izkušnje zdravnika pri obravnavanju senzibiliziranih bolnikov, viri in pripravljenost na diagnosticiranje ter zdravljenje akutnih AMR skladno s standardno klinično prakso. Obravnavanje bolnikov mora vključevati pozorno spremljanje protiteles proti humanim levkocitnim antigenom (HLA – human leukocyte antigen) in kreatinina v serumu ali plazmi ter pripravljenost na izvajanje biopsij pri sumu na AMR.

Bolniki s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa od komplementa odvisne citotoksičnosti (CDC – complement-dependent cytotoxicity) limfocitov T

Izkušnje z bolniki s potrjenim pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa CDC limfocitov T so zelo omejene (glejte poglavje 5.1).

Imunogenost

Pričakovati je, da bo morebiten vpliv protiteles proti imlifidazi (ADA – anti-drug antibodies) na varnost in učinkovitost drugega odmerka imlifidaze v 24 urah po prvem zanemarljiv, ker se protitelesa ADA kot odziv na prvi odmerek še niso začela razvijati.

Potrditev konverzije rezultata navzkrižnega preskusa

Vsaka klinika mora upoštevati svoj standardni protokol za potrditev konverzije rezultata navzkrižnega preskusa iz pozitivnega v negativnega. Če se uporablja navzkrižni preskus od komplementa odvisne citotoksičnosti (CDCXM – complement-dependent cytotoxicity crossmatch), je treba upoštevati naslednje, da se po zdravljenju z imlifidazo preprečijo lažno pozitivni rezultati: protitelesa IgM je treba inaktivirati, da se lahko specifično oceni citotoksične lastnosti IgG in izogibati se je treba koraku uporabe antihumanega globulina (AHG – anti-human globulin). Če se ga uporabi, je treba potrditi, da se AHG veže na fragment Fc in ne na fragment Fab IgG. Uporaba AHG proti fragmentu Fab bo onemogočila pravilno odčitavanje CDCXM pri bolnikih, ki so prejeli imlifidazo.

Zdravila na osnovi protiteles

Imlifidaza je cisteinska proteaza, ki specifično cepi IgG. Posledično se lahko zdravila na osnovi IgG inaktivirajo, če se jih daje skupaj z imlifidazo. Zdravila na osnovi protiteles, ki jih cepi imlifidaza, vključujejo med drugim baziliksimumab, rituksimumab, alemtuzumab, adalimumab, denozumab, belatacept, etanercept, kunčji antitimocitni globulin (rATG – rabbit anti-thymocyte globulin) in intravenske imunoglobuline (i.v. Ig) (za priporočene časovne intervale med uporabo imlifidaze in zdravil na osnovi protiteles glejte poglavje 4.5).

Intravenski imunoglobulini lahko vsebujejo protitelesa proti imlifidazi, ki lahko inaktivirajo imlifidazo, če se dajejo pred njo (glejte poglavje 4.5).

Podatki o pomožnih snoveh

Zdravilo Idefirix vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

En ml zdravila Idefirix vsebuje 0,5 mg polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Imlifidaza specifično cepi IgG; zaradi vrstne specifičnosti se razgradijo vse podskupine človeških in kunčjih IgG. Posledično se lahko zdravila na osnovi človeških ali kunčjih IgG inaktivirajo, če se jih daje skupaj z imlifidazo. Zdravila na osnovi protiteles, ki jih cepi imlifidaza, vključujejo med drugim baziliksimumab, rituksimumab, alemtuzumab, adalimumab, denozumab, belatacept, etanercept, rATG in i.v. Ig.

Imlifidaza ne razgradi konjskega antitimocitnega globulina in časovni interval med uporabo teh dveh zdravil ni potreben. Imlifidaza pri priporočeni ravni odmerka ne cepi ekulizumaba.

Preglednica 1 Priporočeni časovni interval za uporabo zdravil na osnovi protiteles po uporabi imlifidaze

Zdravilo	Priporočeni časovni interval po uporabi 0,25 mg/kg imlifidaze
konjski antitimocitni globulin, ekulizumab	Časovni interval ni potreben (lahko se daje sočasno z imlifidazo)
intravenski imunoglobulin (i.v. Ig)	12 ur
alemtuzumab, adalimumab, baziliksimumab, denozumab, etanercept, rituksimumab	4 dni
kunčji antitimocitni globulin (rATG), belatacept	1 teden

Prav tako lahko i.v. Ig vsebujejo protitelesa proti imlifidazi, ki lahko inaktivirajo imlifidazo, če se dajejo pred njo. Pred uporabo imlifidaze pri bolnikih, ki prejemajo i.v. Ig je treba upoštevati razpolovni čas i.v. Ig (3–4 tednov). V kliničnih študijah i.v. Ig niso uporabljali v obdobju 4 tednov pred infundiranjem imlifidaze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi imlifidaze pri nosečnicah ni, ker je nosečnost kontraindikacija za presaditev ledvic.

Študije pri kuncih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razvoj zarodka in ploda (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Idefirix bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se imlifidaza izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Dojenje je treba prekiniti pred izpostavitvijo zdravilu Idefirix.

Plodnost

Specifične študije plodnosti in postnatalnega razvoja niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša resna neželena učinka v kliničnih študijah sta bila pljučnica (5,6 %) in sepsa (3,7 %). Najpogostejši neželeni učinki so bili okužbe (16,7 %) (vključno s pljučnico (5,6 %), okužbami sečil (5,6 %) in sepsa (3,7%)), bolečina na mestu infundiranja (3,7 %), reakcije, povezane z infundiranjem (3,7 %), zvišana raven alanin-aminotransferaze (3,7 %), zvišana raven aspartat-aminotransferaze (3,7 %), mialgija (3,7 %), glavobol (3,7 %) in rdečica (3,7 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželene učinke, opisane v tem poglavju, so opazili v kliničnih študijah (N = 54).

Neželeni učinki so navedeni po skupinah organskih sistemov v skladu z MedDRA in po pogostnosti pojavljanja. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2 Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek/ Pogostnost	
	Zelo pogosti	Pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni	bakterijske in virusne okužbe	abdominalna okužba okužba z adenovirusom bolečina na mestu namestitve katetra okužba gripa okužba s parvovirusom pljučnica pooperacijska okužba rane sepsa okužba zgornjih dihal okužba sečil okužba rane
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija
Bolezni imunskega sistema		zavrnitev presadka
Bolezni živčevja		posturalna omotica glavobol
Očesne bolezni		krvavitev v beločnico poslabšanje vida
Srčne bolezni		sinusna tahikardija
Žilne bolezni		rdečica hipertenzija hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		občutek vročine bolečina na mestu infundiranja
Preiskave		zvišana raven alanin-aminotransferaze (ALT) zvišana raven aspartat-aminotransferaze (AST)
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcije, povezane z infundiranjem

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V kliničnih študijah so se okužbe pojavile pri 16,7 % bolnikov. Devet okužb je bilo resnih in je bilo ocenjeno, da so povezane z uporabo imlifidaze v kliničnih študijah, medtem ko se jih je 5 začelo 30 dni po zdravljenju z imlifidazo. Osem od 9 resnih okužb, povezanih z imlifidazo, je trajalo manj kot 30 dni. Incidenca in vzorec (vključno s povzročiteljem) resnih ali hudih okužb se nista razlikovala od tistih, ki jih na splošno opažajo pri bolnikih s presajeno ledvico (glejte poglavje 4.4).

Reakcije, povezane z infundiranjem

O reakcijah, povezanih z infundiranjem, vključno z dispnejo in rdečico, so poročali pri 5,6 % bolnikov. V enem primeru so prekinili infundiranje imlifidaze, bolniku pa niso presadili ledvice. Razen v enem primeru blagega izpuščaja so se vse reakcije, povezane z infundiranjem, začele na dan infundiranja imlifidaze in so izginile v 90 minutah (glejte poglavje 4.4).

Mialgija

O mialgiji so poročali pri 2 bolnikih (3,7 %) v kliničnih študijah. Eden izmed teh bolnikov je imel hudo mialgijo brez kakršnih koli znakov poškodbe mišic.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušanj z odmerki, večjimi od priporočenih, ni. Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika skrbno spremljati in zdraviti simptomatsko.

Specifičen antitodot ne obstaja, vendar se deplecija protiteles IgG lahko odpravi z dajanjem i.v. Ig.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti; oznaka ATC: L04AA41.

Mehanizem delovanja

Imlifidaza je cisteinska proteaza, pridobljena iz encima bakterije *Streptococcus pyogenes*, ki razgrajuje imunoglobulin G (IgG). Imlifidaza cepi težke verige vseh podskupin človeških IgG, ne pa tudi drugih imunoglobulinov. Cepitev IgG povzroča izgubo efektorskih funkcij, odvisnih od Fc, vključno s CDC in celično posredovano citotoksičnostjo, odvisno od protiteles (ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). S cepitvijo vseh IgG imlifidaza zmanjša ravni DSA in tako omogoči presaditev.

Farmakodinamični učinki

Klinične študije so pokazale, da so se IgG razcepili v nekaj urah po dajanju odmerka 0,25 mg/kg imlifidaze. Opazili niso nobenega zvišanja ravni IgG v plazmi zaradi refluksa nerazcepljenih IgG iz zunajžilnega prostora, kar kaže na to, da imlifidaza ne cepi samo IgG v plazmi, temveč celoten nabor protiteles IgG, vključno z zunajžilnimi IgG. Ponovni pojav endogenih protiteles IgG se začne 1–2 tedna po uporabi imlifidaze in se nadaljuje v naslednjih tednih.

Treba je poudariti, da turbidimetrične/nefelometrične metode, ki se običajno uporabljajo v bolnišnicah za določanje skupne ravni IgG, ne ločijo med različnimi fragmenti IgG, ki nastanejo po zdravljenju z imlifidazo, zato jih ni mogoče uporabiti za ocenjevanje učinka zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

V treh odprtih 6-mesečnih kliničnih študijah z eno skupino so ocenjevali režim odmerjanja, učinkovitost in varnost imlifidaze kot predtransplancijskega zdravljenja, katerega namen je znižati ravni IgG, specifičnih za darovalca, in omogočiti primernost visoko senzibiliziranih kandidatov za presaditev ledvic. Ledvice so presadili 46 bolnikom, starim med 20 in 73 let. Vsi so imeli diagnosticirano končno ledvično odpoved (ESRD – end stage renal disease) in so bili na dializi. Žensk je bilo 21 (46 %), moških pa 25 (54 %). Vsi bolniki so bili senzibilizirani, 41 (89 %) je bilo visoko senzibiliziranih (cPRA $\geq$ 80 %), od tega jih je 33 (72 %) imelo vrednost cPRA $\geq$ 95 %. Pri vseh bolnikih, pri katerih je bil pred zdravljenjem z imlifidazo navzkrižni preskus pozitiven, je v 24 urah prišlo do konverzije na negativen rezultat. Farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje je pokazalo, da bo 2 uri po dajanju odmerka 0,25 mg/kg imlifidaze rezultat navzkrižnega preskusa verjetno postal negativen pri 96 % bolnikov, 6 ur po odmerku pa pri vsaj 99,5 % bolnikov. Po 6 mesecih je bilo živih vseh 46 bolnikov, s 93-odstotnim preživetjem presajene ledvice. Ledvična funkcija je bila obnovljena do stopnje, ki je pričakovana za bolnike s presajeno ledvico, pri 90 % bolnikov pa je bila ocenjena stopnja glomerulne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate) po 6 mesecih > 30 ml/min/1,73 m².

V študiji 03 so pri bolnikih z ESRD ocenjevali varnost in učinkovitost imlifidaze pri različnih režimih odmerjanja pred presaditvijo ledvice. Deset bolnikov je prejelo enkratni odmerek 0,25 (n = 5) ali 0,5 (n = 5) mg/kg imlifidaze, nakar so jim presadili ledvico. Sedem bolnikov je bilo pozitivnih na DSA, pri 6 bolnikih pa je bil rezultat navzkrižnega preskusa pred zdravljenjem z imlifidazo pozitiven. Po zdravljenju so se ravni DSA znižale pri vseh 7 bolnikih in vsi pozitivni rezultati navzkrižnega preskusa so bili konvertirani v negativne. Presaditev je bila uspešna pri vseh 10 bolnikih in po 6 mesecih so vsi imeli delujočo ledvico. Pri 8 od 10 bolnikov je bila vrednost eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Bolniki so prejeli imunosupresivno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, zaviralcem kalcinevrina, mofetilmikofenolatom in i.v. Ig. Pri treh bolnikih se je med študijo pojavila AMR, vendar nobena ni povzročila izgube presadka.

V študiji 04 so ocenjevali učinkovitost in varnost imlifidaze pri bolnikih, ki so bili visoko senzibilizirani za HLA. Vključenih je bilo 17 bolnikov, ki so prejeli enkratni odmerek 0,24 mg/kg. 15 (88 %) bolnikov je bilo pozitivnih na DSA, pri 14 (82 %) bolnikih pa je bil rezultat navzkrižnega preskusa pred zdravljenjem z imlifidazo pozitiven. Pri vseh bolnikih so se vrednosti DSA znižale na sprejemljive ravni za presaditev, in pri vseh bolnikih so izvedli presaditev nekaj ur po zdravljenju z imlifidazo. Po 6 mesecih je 16 od 17 bolnikov imelo delujočo ledvico, pri 15 (94 %) bolnikih pa je bila vrednost eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Pri dveh bolnikih se je pojavila AMR, vendar nobena ni povzročila izgube presadka. Bolniki so prejeli imunosupresivno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, zaviralcem kalcinevrina, mofetilmikofenolatom, alemtuzumabom in i.v. Ig.

V študiji 06 so ocenjevali učinkovitost in varnost imlifidaze pri odstranjevanju DSA in konverziji pozitivnega rezultata navzkrižnega preskusa v negativnega pri visoko senzibiliziranih bolnikih, torej pri omogočanju presaditve. Pred vključitvijo v študijo so bili vsi vključeni bolniki na čakalnem seznamu za presaditev ledvice in so imeli pozitiven navzkrižni preskus z razpoložljivimi darovalci (vključno z 2 bolnikoma, ki sta bila pozitivna pri navzkrižnem preskusu CDC limfocitov T). 18 bolnikov je prejelo polni odmerek 0,25 mg/kg imlifidaze, od tega so 3 prejeli 2 odmerka v razmaku 12–13 ur, kar je povzročilo cepljenje IgG in konverzijo pozitivnega preskusa navzkrižne reaktivnosti v negativnega pri vseh bolnikih. Pri 57 % bolnikov je prišlo do konverzije preskusa navzkrižne reaktivnosti v 2 urah, pri 82 % pa v 6 urah. Presaditev je bila uspešna pri vseh bolnikih, 16 bolnikov (89 %) pa je po 6 mesecih imelo delujočo ledvico (vključno z 2 bolnikoma s potrjenim pozitivnim navzkrižnim preskusom od komplementa odvisne toksičnosti limfocitov T). Pri 15 bolnikih je bila vrednost eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Bolniki so prejeli imunosupresivno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, zaviralcem kalcinevrina, mofetilmikofenolatom, rituksimabom, i.v. Ig in alemtuzumabom ali konjskim antitimocitnim globulinom. Pri sedmih bolnikih se je pojavila aktivna AMR, en bolnik je imel subklinično AMR, nobena pa ni povzročila izgube presadka.

Dolgoročno spremljanje 46 bolnikov s presadkom iz predhodnih študij presaditve ledvic z imlifidazo (študije 02, 03, 04 in 06) je pokazalo, da je bilo 5 let po presaditvi celokupno preživetje presadkov,

krnjenih za smrt bolnika z delujočim presadkom 85 % (95 % IZ [70–93]), preživetje bolnikov pa je bilo 92 % (95 % IZ [77–97]).

Pet let po presaditvi je imelo 25 (83,3 %) od 30 bolnikov ocenjeno vrednost $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m².

Starejši bolniki

V kliničnih študijah so trije bolniki, stari 65 let in več, prejeli imlifidazo pred presaditvijo ledvice. Pri teh bolnikih so bili izidi varnosti in učinkovitosti, ocenjeni na podlagi preživetja presadka, delovanja ledvic in akutne zavrtnitve, skladni s celotno populacijo v študiji.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z imlifidazo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri presaditvi ledvice (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih preskušancih in bolnikih z ESRD je bila farmakokinetika imlifidaze primerljiva. Izpostavitve imlifidazi se je proporcionalno povečala po enkratnem intravenskem 15-minutnem infundiranju odmerka 0,12 do 0,50 mg/kg telesne mase.

Največjo koncentracijo (C_{max}) imlifidaze so opazili kmalu po koncu infundiranja, povprečna vrednost pa je bila 5,8 (4,2–8,9) µg/ml po odmerku 0,25 mg/kg. Za izločanje imlifidaze sta značilni začetna faza porazdelitve s povprečnim razpolovnim časom 1,8 (0,6–3,6) ure in počasnejša faza izločanja s povprečnim razpolovnim časom 89 (60–238) ur. V fazi izločanja je bil povprečni očistek 1,8 (0,6–7,9) ml/h/kg, volumen porazdelitve (V_z) pa je bil 0,20 (0,06–0,55) l/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za človeka na podlagi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri kuncih in psih ter študij razvoja zarodka in ploda pri kuncih. Zaradi hitrega in obsežnega razvoja protiteles proti imlifidazi in s tem povezane toksičnosti pri ponavljajoči uporabi, študija plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja ni bila izvedljiva. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih niso opazili toksičnosti za razmnoževalne organe, vendar morebitnega učinka imlifidaze na moške in ženske razmnoževalne organe niso obravnavali v celoti. Študij pre- ali postnatalne toksičnosti niso izvedli. Študij genotoksičnosti niso izvedli, ker je učinkovina beljakovina in ni verjetno, da bi imela neposredni medsebojni vpliv na DNK ali drug kromosomski material.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
polisorbat 80
trometamol
dinatrijev edetat dihidrat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

18 mesecev

Po rekonstituciji

Po rekonstituciji je treba raztopino takoj prenesti iz viala v infuzijsko vrečo.

Po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji in redčenju je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, vključno s 4 urami pri temperaturi 25 °C v tem 24 urnem obdobju.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če je način rekonstitucije in redčenja tak, da je tveganje onesnaženja z mikrobi preprečeno.

Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik. Raztopino je treba pri shranjevanju zaščititi pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla vrste I z zamaškom iz bromobutilne gume, z zaporko iz aluminija in plastično odstranljivo zaporko, ki vsebuje 11 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Velikosti pakiranja po 1 viala ali 2 x 1 viala. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Rekonstitucija praška

V vialo z zdravilom Idefirix dodajte 1,2 ml sterilne vode za injekcije. Pri tem pazite, da vodo usmerite na steno viala, ne pa v prašek.

Nežno vrtite vialo vsaj 30 sekund, da se prašek popolnoma raztopi. Ne stresajte, da zmanjšate verjetnost nastanka pene. V viali bo zdaj koncentracija imlifidaze 10 mg/ml, izvlečete pa lahko do 1,1 ml raztopine.

Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna ali rahlo rumena. Ne uporabljajte, če so v raztopini prisotni delci ali če je barva spremenjena. Rekonstituirano raztopino je priporočljivo takoj prenesti iz viala v infuzijsko vrečo.

Priprava raztopine za infundiranje

Počasi dodajte ustrezno količino rekonstituirane raztopine imlifidaze v infuzijsko vrečo, ki vsebuje 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje. Infuzijsko vrečo nekajkrat obrnite, da raztopino temeljito premešate. Infuzijska vreča mora biti ves čas zaščitena pred svetlobo. Uporabiti je treba komplet za infuzijo s sterilnim vgrajenim nepirogenim filtrom z majhno vezavo beljakovin (velikost por 0,2 µm). Za dodatne informacije o dajanju zdravila glejte poglavje 4.2.

Pred uporabo je treba vizualno pregledati, ali raztopina za infundiranje vsebuje delce oz. ali je spremenila barvo. Če opazite kakršne koli delce ali spremembo barve, raztopino zavrzite.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 25. avgust 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 24. julij 2024

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v šestih mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Datum zapadlosti
Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES – Post-authorisation efficacy study): za dodatno ugotavljanje dolgotrajnega preživetja presadka pri bolnikih, ki so jim po zdravljenju z zdravilom Idefirix presadili ledvico. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti prospektivno 5-letno razširjeno opazovalno sledilno študijo in predložiti njene rezultate.	februar 2032

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe.

Opis	Datum zapadlosti
Za potrditev dolgotrajne učinkovitosti zdravila Idefirix pri visoko senzibiliziranih odraslih bolnikih s presajeno ledvico s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa z razpoložljivim umrlim darovalcem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti nadzorovano odprto študijo po pridobitvi dovoljenja za promet, v kateri bo ugotovljeno enoletno preživetje presadka pri bolnikih s presajeno ledvico s pozitivnim rezultatom preskusa navzkrižnega preskusa z umrlim darovalcem po desenzibilizaciji z imlifidazo, in predložiti njene rezultate.	februar 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Idefirix 11 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
imlifidaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 11 mg imlifidaze.
Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 10 mg imlifidaze.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, polisorbat 80, trometamol, dinatrijev edetat dihidrat in klorovodikova kislina.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala
2 viali

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju
Pred rekonstitucijo in uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Idefirix 11 mg prašek za koncentrat
imlifidaza
iv.

2. POSTOPEK UPORABE

Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

11 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Idefirix 11 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje imlifidaza

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Idefirix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Idefirix
3. Kako uporabljati zdravilo Idefirix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Idefirix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Idefirix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Idefirix vsebuje učinkovino imlifidazo, ki spada v skupino zdravil, imenovanih imunosupresivi. Prejeli ga boste pred presaditvijo ledvice, da se prepreči, da bi vaš imunski sistem (obrambni sistem vašega telesa) zavrnil darovano ledvico.

Zdravilo Idefirix deluje tako, da razgradi vrsto protiteles v telesu, imenovanih imunoglobulini G (IgG), ki sodelujejo pri uničevanju „tujih“ ali škodljivih snovi.

Imlifidaza je beljakovina iz bakterije, imenovane *Streptococcus pyogenes*.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Idefirix

Zdravila Idefirix ne smete prejeti

- če ste alergični na imlifidazo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hudo okužbo;
- če imate bolezen krvi, imenovano trombotična trombocitopenična purpura (TTP), ki povzroča nastanek krvnih strdkov v majhnih krvnih žilah po vsem telesu.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Reakcije na infundiranje

Zdravilo Idefirix vsebuje beljakovine in lahko pri nekaterih ljudeh povzroči alergijske reakcije. Prejeli boste zdravila za zmanjševanje tveganja za alergijsko reakcijo. Če med infundiranjem dobite kakršne koli simptome alergijske reakcije, kot so hud izpuščaj, zasoplost, občutek vročine ali rdečica, bo infundiranje morda treba upočasniti ali prekiniti. Ko ti simptomi izginejo ali se izboljšajo, se infundiranje lahko nadaljuje.

Okužbe

Protitelesa IgG so pomembna pri zaščiti pred okužbami, ker pa zdravilo Idefirix razgrajuje protitelesa IgG, boste za zmanjšanje tveganja za okužbe prejeli antibiotike.

Zavrnitev, ki jo posredujejo protitelesa

Vaše telo bo proizvedlo nova protitelesa IgG, ki lahko napadejo presajeno ledvico. Zdravnik vas bo pozorno spremljal in prejeli boste zdravila za zmanjševanje tveganja za zavrnitev.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne daje otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ga v tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Idefirix

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Idefirix lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil, zato bo morda treba prilagoditi njihov odmerek.

Zdravilo Idefirix razgrajuje protitelesa IgG, zato zdravila na osnovi protiteles IgG morda ne bodo delovala, če se dajejo sočasno z zdravilom Idefirix. To vključuje naslednja zdravila:

- baziliksimumab (uporablja se za preprečevanje zavrnitve pri presaditvi ledvice)
- rituksimumab (uporablja se za zdravljenje raka, kot sta ne-Hodgkinov limfom in kronična limfocitna levkemija, ter vnetnih bolezni, kot je revmatoidni artritis)
- alemtuzumab (uporablja se za zdravljenje vrste multiple skleroze)
- adalimumab (uporablja se za zdravljenje vnetnih bolezni, kot so revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriaza, Crohnova bolezen in ulcerativni kolitis)
- denozumab (uporablja se za zdravljenje osteoporoze)
- belatacept (uporablja se za preprečevanje zavrnitve pri presaditvi ledvice)
- etanercept (uporablja se za zdravljenje vnetnih bolezni, kot so revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in psoriaza)
- kunčji antitimocitni globulin (rATG) (uporablja se za preprečevanje zavrnitve pri presaditvi ledvice)
- intravenski imunoglobulin (i.v. Ig) (uporablja se za zviševanje nenormalno nizkih ravni imunoglobulinov v krvi ali za zdravljenje vnetnih bolezni, kot so Guillain-Barréjev sindrom, Kawasakijska bolezen in kronična vnetna demielinizirajoča polinevropatija).

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Idefirix v nosečnosti ni priporočljiva.

Če menite, da bi lahko bili noseči, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Ni znano, ali se zdravilo Idefirix izloča v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Idefirix ne smete dojiti.

Zdravilo Idefirix vsebuje natrij in polisorbitat 80

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

En ml tega zdravila vsebuje 0,5 mg polisorbitata 80. Polisorbitati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate znane alergije.

3. Kako uporabljati zdravilo Idefirix

Zdravilo Idefirix vam bo predpisal zdravnik z izkušnjami pri presaditvi ledvic in uporabili ga bodo v bolnišnici. Zdravilo vam bodo približno 15 minut infundirali v veno.

Zdravstveni delavec bo na podlagi vaše telesne mase izračunal ustrezen odmerek za vas. Zdravilo Idefirix se običajno daje v obliki enkratnega odmerka, vendar se zdravnik lahko odloči, da vam pred presaditvijo da dodatni odmerek.

Informacije za zdravstvene delavce o izračunu odmerka, pripravi in infundiranju zdravila Idefirix so navedene na koncu tega navodila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Idefirix, kot bi smeli

Med infundiranjem in po njem vas bodo pozorno spremljali. Zdravstveni delavec bo preveril, ali imate kakršne koli neželene učinke.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kar koli od naslednjega, se takoj posvetujte z zdravnikom:

- Znaki okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, mrazenje, kašelj, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje (zelo pogosti – pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Znaki reakcije na infundiranje, kot so hud izpuščaj, zasoplost, občutek vročine, rdečica (pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Bolečina v mišicah ali utrujenost (simptomi mialgije) (pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

Med drugimi neželenimi učinki so:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe: okužba pljuč (pljučnica), okužbe krvi (sepsa), okužbe trebuha, okužbe zgornjih dihal, okužba z adenovirusom, okužba s parvovirusom, okužba sečil, gripa, okužba rane, okužba rane po kirurškem posegu, okužba na mestu namestitve katetra;
- zavrnitev presadka (protitelesa IgG bodo poskušala zavrniti vašo darovano ledvico in na splošno se lahko počutite slabo);
- visok ali nizek krvni tlak (simptom nizkega krvnega tlaka je lahko omotica, simptom visokega krvnega tlaka pa je lahko glavobol);
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija);
- omotica ob spremembi položaja telesa, npr. pri vstajanju;
- glavobol;
- počena krvna žila v očesu;
- poslabšanje vida;
- povišan srčni utrip;
- bolečina na mestu infundiranja;
- povišanje jetrnih encimov (zaznajo ga pri preiskavah krvi).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Idefirix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom! Zdravilo Idefirix se shranjuje v bolnišnični lekarni.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na vial in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji in redčenju je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, vključno s 4 urami pri temperaturi 25 °C v tem 24 urnem obdobju.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite delce ali spremembo barve po rekonstituciji.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Idefirix

- Učinkovina je imlifidaza. Ena viala vsebuje 11 mg imlifidaze. Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 10 mg imlifidaze.
- Druge sestavine zdravila so manitol, polisorbit 80, trometamol, dinatrijev edetat dihidrat in klorovodikova kislina (za uravnavanje pH). Glejte poglavje 2 „Zdravilo Idefirix vsebuje natrij in polisorbit 80“.

Izgled zdravila Idefirix in vsebina pakiranja

- Zdravilo Idefirix je na voljo v obliki steklene vial, ki vsebuje prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat). Prašek je bela liofilizirana pogača.
- Pakiranja vsebujejo 1 ali 2 viali. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“ To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Rekonstitucija praška

V vialo z zdravilom Idefirix dodajte 1,2 ml sterilne vode za injekcije. Pri tem pazite, da vodo usmerite na steno viala, ne pa v prašek.

Nežno vrtite vialo vsaj 30 sekund, da se prašek popolnoma raztopi. Ne stresajte, da zmanjšate verjetnost nastanka pene. V viali bo zdaj koncentracija imlifidaze 10 mg/ml, izvlečete pa lahko do 1,1 ml raztopine.

Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna ali rahlo rumena. Ne uporabljajte, če so v raztopini prisotni delci, ali če je barva spremenjena. Rekonstituirano raztopino je priporočljivo takoj prenesti iz viala v infuzijsko vrečo.

Priprava raztopine za infundiranje

Počasi dodajte ustrezno količino rekonstituirane raztopine imlifidaze v infuzijsko vrečo, ki vsebuje 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje. Infuzijsko vrečo nekajkrat obrnite, da raztopino temeljito premešate. Infuzijska vreča mora biti ves čas zaščitena pred svetlobo.

Pred uporabo je treba vizualno pregledati, ali raztopina za infundiranje vsebuje delce oz. ali je spremenila barvo. Če opazite kakršne koli delce ali spremembo barve, raztopino zavrzite.

Dajanje

Celoten popolnoma razredčen odmerek je treba infundirati v 15 minutah z infuzijskim kompletom in sterilnim vdolanim nepirogenim filtrom z majhno vezavo beljakovin (velikost por 0,2 µm). Na koncu infundiranja izpiranje intravenske linije z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida zagotovi, da bolnik prejme celoten odmerek. Neuporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za poznejšo uporabo.