

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Idefix 11 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 11 mg имлифидаза (imlifidase), произведен в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 10 mg имлифидаза.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

След реконституиране всеки ml от концентрата съдържа 0,5 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Прахът е бяла компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Idefix е показан за лечение за десенсибилизация на силно сенсibiliзирани възрастни пациенти с бъбречна трансплантация, с положителна проба за кръстосана реактивност (кросмач реакция) с наличен трупен донор. Употребата на Idefix трябва да се запази за пациенти, за които е малко вероятно да бъдат трансплантирани в съответствие с наличната система за разпределение на бъбреци, включително програми за приоритизиране на силно сенсibiliзирани пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде предписано и наблюдавано от лекар специалист с опит в провеждането на имunosупресивна терапия и лечението на сенсibiliзирани пациенти с бъбречна трансплантация.

Имлифидаза е предназначен само за болнична употреба.

Дозировка

Дозата се определя според телесното тегло на пациента (kg). Препоръчителната доза е 0,25 mg/kg, приложена като единична доза за предпочитане в рамките на 24 часа преди трансплантацията. Една доза е достатъчна за конверсия на кръстосаната реактивност при повечето пациенти, но при необходимост може да се приложи втора доза в рамките на 24 часа след първата доза.

След лечение с имлифидаза преди трансплантация трябва да бъде потвърдена конверсия от положителна към отрицателна кръстосана реактивност (вж. точка 4.4).

Трябва да се приложи премедикация с кортикостероиди и антихистамини, за да се намали рискът от реакции, свързани с инфузията, в съответствие с процедурите на трансплантационния център.

Тъй като инфекциите на дихателните пътища са най-често срещаните инфекции при пациенти с хипогамаглобулинемия, към стандарта на грижи трябва да се добавят профилактични перорални антибиотици, покриващи респираторни патогени, в продължение на 4 седмици (вж. точка 4.4).

В допълнение, пациентите, лекувани с имлифидаза, трябва да получат стандартна индукционна терапия за изчерпване на Т-клетките със или без средства за изчерпване на В-клетките (вж. точка 5.1), т.е. имлифидаза не премахва необходимостта от стандартна имunosупресивна терапия.

Специални популации

Старческа възраст

Данните за употреба при пациенти на възраст над 65 години са ограничени, но няма доказателства, които да предполагат, че при тези пациенти се изисква корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на имлифидаза при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане все още не са установени. Липсват данни.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на имлифидаза при деца и юноши от 0 до 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Idefix е предназначен само за интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

Цялата, напълно разреждана инфузия трябва да се приложи в рамките на 15 минути и трябва да се прилага чрез система за инфузия със стерил, вграден апиногенен филтър с ниска степен на свързване с протеини (размер на порите 0,2 µm). След прилагане се препоръчва интравенозната система да се промие с натриев хлорид 0,9% (9 mg/ml) инфузионен разтвор, за да се гарантира прилагането на пълната доза. Да не се съхранява неизползвана част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Съществуваща сериозна инфекция
- Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП). При пациентите с това нарушение на кръвта може да има риск от развитие на серумна болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции, свързани с инфузията

В клинични проучвания са докладвани реакции, свързани с инфузията, при приложение на имлифидаза (вж. точка 4.8). При поява на някаква сериозна алергична или анафилактична реакция, терапията с имлифидаза трябва незабавно да се прекрати и да се започне подходяща терапия. Лекарите или умерени реакции, свързани с инфузията, възникващи по време на лечението с имлифидаза, могат да се овладеят чрез временно прекъсване на инфузията и/или чрез приложение на лекарствени продукти, като антихистамини, антипиретици и кортикостероиди. Прекъснатата инфузия може да се възобнови след отшумяване на симптомите.

Инфекции и профилактика на инфекции

За бъбречна трансплантация съществуващите сериозни инфекции от всякакъв произход (бактериални, вирусни или гъбични) се считат за противопоказание, а хроничните инфекции, като HBV или HIV, трябва да бъдат добре контролирани. Трябва да се вземе предвид временната редукция на IgG от имлифидаза. Най-честите инфекции при пациенти с хипогамаглобулинемия са инфекции на дихателните пътища. Ето защо, в допълнение към стандарта на грижи за профилактика на инфекции при бъбречна трансплантация като цяло (срещу *Pneumocystis carinii*, цитомегаловирус и орална кандидоза), всички пациенти трябва да приемат и профилактични перорални антибиотици, покриващи респираторни патогени, в продължение на 4 седмици. Ако пациентът не бъде трансплантиран след лечение с имлифидаза профилактичните перорални антибиотици, покриващи респираторни патогени трябва да продължат да се прилагат за 4 седмици.

Използването на имлифидаза и индукционна терапия за изчерпване на Т-клетките, със или без средства за изчерпване на В-клетките, може да увеличи риска от реактивация на живи атенюирани ваксини и/или латентна туберкулоза.

Ваксинации

Поради понижените нива на IgG след лечение с имлифидаза съществува риск за временно намаляване на защитата след ваксинация за период до 4 седмици след лечение с имлифидаза.

Отхвърляне, медирано от антитела (AMR)

AMR може да възникне като последица от ребаунд на донор-специфични антитела (DSA). Пациентите с много високи нива на DSA преди трансплантацията са по-склонни да развият рано AMR, което налага интервенция. Повечето пациенти в клиничните проучвания имат ребаунд на DSA, който достига пика си между 7 и 21 дни след лечение с имлифидаза, а AMR възниква при приблизително 30 % от пациентите. При всички пациенти с AMR в клиничните проучвания състоянието е успешно овладяно със стандартно лечение. Повторната поява на DSA и повишеният риск от AMR при силно сенсibiliзирани пациенти изисква предишен опит на лекаря от лечение на сенсibiliзирани пациенти, ресурси и готовност за диагностициране и лечение на остро AMR, съгласно стандартната клинична практика. Лечението на пациентите трябва да включва внимателно проследяване на анти-HLA (човешки левкоцитен антиген – human leukocyte antigen) антителата и серумен или плазмен креатинин, както и готовност за извършване на биопсии при съмнение за AMR.

Пациенти с положителен тест за кръстосана реактивност за Т-клетъчна комплемент-зависима цитотоксичност (CDC)

Има много ограничен опит при пациенти с потвърден положителен тест за кръстосана реактивност за Т-клетъчна CDC преди лечение с имлифидаза (вж. точка 5.1).

Имуногенност

Очаква се потенциалното влияние на анти-имлифидазните антитела (антилекарствени антитела – anti-drug antibodies, ADA) върху ефикасността и безопасността на втора доза имлифидаза, прилагана в рамките на 24 часа след първата, да е пренебрежимо малко, тъй като производството на ADA в отговор на първата доза все още не е започнало.

Потвърждение на конверсията на кръстосаната реактивност

Всяка клиника трябва да следва своя стандартен протокол за потвърждение на конверсията на кръстосаната реактивност от положителна към отрицателна. Ако се използва тест за кръстосана реактивност за комплемент-зависима цитотоксичност (CDCXM), трябва да се вземе под внимание следното, за да се избегнат фалшиво положителни резултати след лечение с имлифидаза: IgM трябва да бъде инактивиран, за да може конкретно да се оцени цитотоксичния капацитет на IgG и трябва да се избягва стъпката на прилагане на анти-човешки глобулин (AHG). Ако се използва, трябва да се потвърди, че AHG е насочен срещу Fc-частта, а не срещу Fab-частта на IgG. Употребата на AHG, насочена срещу Fab-частта, няма да позволи правилното отчитане на CDCXM при пациент, лекуван с имлифидаза.

Лекарствени продукти на основата на антитела

Имлифидаза е цистеин протеаза, която разгражда конкретно IgG. В резултат от това лекарствените продукти на основата на IgG могат да бъдат инактивирани, ако се прилагат заедно с имлифидаза. Лекарствените продукти на основата на антитела, които се разграждат от имлифидаза, включват, но не се ограничават до базиликсимаб, ритуксимаб, алемтузумаб, адалимумаб, денозумаб, белакасепт, етанерцепт, заешки анти-тимоцитен глобулин (rATG) и интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig) (вж. точка 4.5 за препоръчителните интервали от време между приложението на имлифидаза и лекарствени продукти на основата на антитела).

i.v.Ig може да съдържа неутрализиращи антитела срещу имлифидаза, които могат да инактивират имлифидаза, ако i.v.Ig се прилага преди имлифидаза (вж. точка 4.5).

Информация за помощните вещества

Idefix съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Idefix съдържа 0,5 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Имлифидаза разгражда конкретно IgG; специфичността на видовете води до разграждане на всички подкласове човешки и заешки IgG. В резултат от това лекарствените продукти на базата на човешки или заешки IgG могат да бъдат инактивирани, ако се прилагат заедно с имлифидаза. Лекарствените продукти на основата на антитела, които се разграждат от имлифидаза, включват, но не се ограничават до базиликсимаб, ритуксимаб, алемтузумаб, адалимумаб, денозумаб, белакасепт, етанерцепт, rATG и i.v.Ig.

Имлифидаза не разгражда конския анти-тимоцитен глобулин и не трябва да се предвижда времеви интервал между приложенията. Екулизумаб не се разгражда от имлифидаза при препоръчителното дозово ниво.

Таблица 1 Препоръчителни интервали от време за приложение на лекарствени продукти на основата на антитела, след приложение на имлифидаза

Лекарствен продукт	Препоръчителен времеви интервал след приложение на 0,25 mg/kg имлифидаза
конски анти-тимоцитен глобулин, екулизумаб	Не е необходим времеви интервал (може да се прилага едновременно с имлифидаза)
интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig)	12 часа
алемтузумаб, адалимумаб, базиликсимаб, денозумаб, етанерсепт, ритуксимаб	4 дни
заешки анти-човешки тимоцитен глобулин (rATG), белатацепт	1 седмица

Също така i.v.Ig може да съдържа и неутрализиращи антитела срещу имлифидаза, които може да инактивират имлифидаза, ако i.v.Ig се прилага преди имлифидаза. Полуживотът на i.v.Ig (3-4 седмици) трябва да се вземе под внимание преди приложението на имлифидаза на пациенти, лекувани с i.v.Ig. При клинични проучвания i.v.Ig не е прилаган в рамките на 4 седмици преди инфузията на имлифидаза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на имлифидаза при бременни жени, тъй като бременността е противопоказание за бъбречна трансплантация.

Проучванията при зайци не показват преки или косвени вредни ефекти на имлифидаза по отношение на ембрионалното/феталното развитие (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Idefirix по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали имлифидаза се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Преди експозиция на Idefirix кърменето трябва да се преустанови.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания по отношение на фертилитета и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите сериозни нежелани реакции в клиничните проучвания са пневмония (5,6 %) и сепсис (3,7 %). Най-честите нежелани реакции са инфекции (16,7 %) (включително пневмония (5,6 %), инфекция на пикочните пътища (5,6 %) и сепсис (3,7 %), болка на мястото на инфузия (3,7 %), реакции, свързани с инфузията (3,7 %), повишени стойности на аланин аминотрансфераза (3,7 %), повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (3,7 %), миалгия (3,7 %), главоболие (3,7 %) и зачервяване (3,7 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани в настоящата точка, са установени в клинични проучвания (N = 54).

Нежеланите реакции са представени по системно-органи класове по MedDRA и категории по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2 Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция/ Честота	
	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации	Бактериална и вирусна инфекция	Коремна инфекция Аденовирусна инфекция Инфекция на мястото на катетъра Инфекция Грип Парвовирусна инфекция Пневмония Постоперативна ранева инфекция Сепсис Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища Ранева инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия
Нарушения на имунната система		Отхвърляне на трансплантиран орган
Нарушения на нервната система		Позиционен световъртеж Главоболие
Нарушения на очите		Склерална хеморагия Нарушение на зрението
Сърдечни нарушения		Синусова тахикардия
Съдови нарушения		Зачервяване Хипертония Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия
Общи нарушения и реакции на мястото на приложение		Усещане за горещина Болка на мястото на инфузията
Изследвания		Повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакции, свързани с инфузията

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

В клиничните проучвания 16,7 % от пациентите са получили инфекция. Девет инфекции са сериозни и са оценени като свързани с имлифидаза в клиничните проучвания, 5 от които са започнали в рамките на 30 дни след лечението с имлифидаза. Осем от 9 свързани сериозни инфекции имат продължителност под 30 дни. Честотата и характерът (включително инфекциозния агент) на сериозните или тежките инфекции не се различават от наблюдаваните при пациентите с бъбречна трансплантация като цяло (вж. точка 4.4).

Реакции, свързани с инфузията

При 5,6 % от пациентите са съобщени реакции, свързани с инфузията, включително диспнея и зачервяване, като първото води до прекъсване на инфузията на имлифидаза и пациентът не е трансплантиран. С изключение на едно събитие – лек обрив, всички реакции, свързани с инфузията, започват в деня на инфузията на имлифидаза и отзвучават до 90 минути (вж. точка 4.4).

Миалгия

Миалгия се съобщава при 2 пациенти (3,7 %) в клиничните проучвания. Един от пациентите има тежка миалгия без находки, показателни за мускулно увреждане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсва опит с дози, по-високи от препоръчителните. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лекуван симптоматично. Не съществува специфичен антидот, но изчерпването на IgG може да се възстанови чрез приложение на i.v.Ig.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA41.

Механизъм на действие

Имлифидаза е цистеин протеаза, получена от имуноглобулин G (IgG)-разграждащия ензим на *Streptococcus pyogenes*, който разгражда тежките вериги на всички подкласове човешки IgG, но не и други имуноглобулини. Разграждането на IgG води до елиминиране на Fc-зависими ефекторни функции, включително CDC и антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност (ADCC). Чрез разграждане на всички IgG имлифидаза понижава нивото на DSA, като по този начин се дава възможност за трансплантация.

Фармакодинамични ефекти

Клиничните проучвания доказват, че IgG се разгражда в рамките на няколко часа след прилагане на имлифидаза 0,25 mg/kg. Не е наблюдавано ранно повишаване на плазмения IgG

поради преминаване на неразцепен IgG от екстраваскуларния компартимент, което показва, че имлифидаза разгражда не само плазмения IgG, но и целия IgG пул, включително екстраваскуларния IgG. Връщането на ендегенен IgG започва 1-2 седмици след приложението на имлифидаза и продължава през следващите седмици.

Трябва да се отбележи, че методите на турбидиметрия/нефелометрия, които обикновено се използват в болниците за измервания на общ IgG, не разграничават различните IgG фрагменти, генерирани след лечение с имлифидаза, и следователно не могат да се използват за оценка на терапевтичния ефект.

Клинична ефикасност и безопасност

Три открити, 6-месечни клинични проучвания с едно рамо оценяват схемата на прилагане, ефикасността и безопасността на имлифидаза като претрансплантационно лечение, за да се намали донор-специфичния IgG и да се даде възможност силно сенсibiliзирани кандидати за трансплантация да отговорят на условията за бъбречна трансплантация. Трансплантирани са 46 пациенти на възраст между 20 и 73 години, като всички те са били диагностицирани с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) и са били на диализа, 21 (46 %) жени и 25 (54 %) мъже. Всички пациенти са били сенсibiliзирани, като 41 (89 %) от тях са били силно сенсibiliзирани (cPRA $\geq$ 80 %), 33 (72 %) от които са имали cPRA $\geq$ 95 %. Всички пациенти, които са имали положителна проба за кръстосана реактивност преди лечение с имлифидаза, са били конвертирани в отрицателна проба в рамките на 24 часа. PKPD моделиране показва, че 2 часа след приложение на 0,25 mg/kg имлифидаза е вероятно пробата за кръстосана реактивност да стане отрицателна при 96 % от пациентите, а след 6 часа най-малко 99,5 % от пациентите е вероятно да имат отрицателна проба за кръстосана реактивност. Всички 46 пациенти са били живи на 6-ия месец с преживяемост на бъбречната присадка 93 %. Бъбречната функция е възстановена в очакваната степен при пациенти с бъбречна трансплантация, като 90 % от пациентите имат изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) >30 ml/min/1,73 m² след 6 месеца.

Проучване 03 оценява безопасността и ефикасността на имлифидаза при различни схеми на прилагане преди бъбречна трансплантация при пациенти с ESRD. Десет пациенти са били лекувани с единична доза 0,25 (n=5) или 0,5 (n=5) mg/kg имлифидаза и са били трансплантирани. Седем пациенти са били DSA-положителни, а 6 пациенти са имали положителна проба за кръстосана резистентност преди лечение с имлифидаза. При всичките 7 пациенти DSA са понижени и всички положителни проби за кръстосана реактивност са конвертирани в отрицателни след лечението. Всички 10 пациенти са били успешно трансплантирани и са имали функциониращ бъбрек на 6-ия месец. Осем от 10 пациенти са имали eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Пациентите са получили имуносупресивно лечение, включващо кортикостероиди, инхибитор на калциневрин, микофенолат мофетил и i.v.Ig. Трина пациенти са получили AMR по време на проучването, но при нито един не се е стигнало до загуба на присадката.

Проучване 04 оценява ефикасността и безопасността на имлифидаза при силно HLA-сенсibiliзирани пациенти. Включени са 17 пациенти и са лекувани с единична доза от 0,24 mg/kg. 15 (88 %) пациенти са били DSA-положителни, а 14 (82 %) пациенти са имали положителна проба за кръстосана реактивност преди лечение с имлифидаза. DSA са понижени до нива, приемливи за трансплантация при всички пациенти, и всички пациенти са трансплантирани в рамките на няколко часа след лечението с имлифидаза. 16 от 17-те пациенти са имали функциониращ бъбрек на 6-ия месец, като 15 (94 %) пациенти са имали eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Трина пациенти са получили AMR, но при нито един не се е стигнало до загуба на присадката. Пациентите са получили имуносупресивно лечение, включващо кортикостероиди, инхибитор на калциневрин, микофенолат мофетил, алектумаб и i.v.Ig.

Проучване 06 оценява ефикасността и безопасността на имлифидаза при премахване на DSA и конвертиране на положителна проба за кръстосана реактивност в отрицателна при силно сенсibiliзирани пациенти, като по този начин се дава възможност за трансплантация. Всички включени пациенти са били в списъка за изчакване за бъбречна трансплантация и са имали положителна проба за кръстосана реактивност спрямо техния наличен донор преди включване в проучването (включително 2 пациенти с потвърден положителен тест за кръстосана реактивност за Т-клетъчна CDC). 18 пациенти са получили пълната доза 0,25 mg/kg имлифидаза, 3 от които са получили 2 дози през интервал от 12-13 часа, което е довело до разграждане на IgG и конверсия на положителна проба за кръстосана реактивност в отрицателна при всички пациенти. Пробата за кръстосана реактивност при 57 % от анализираниите пациенти е била конвертирана в рамките на 2 часа, а на 82 % — в рамките на 6 часа. Всички пациенти са трансплантирани успешно, а 16 (89 %) са имали функциониращ бъбрек след 6 месеца (включително 2-та пациенти с потвърден положителен тест за кръстосана реактивност за Т-клетъчна CDC). 15 (94 %) пациенти са имали eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Пациентите са получили имunosупресивно лечение, включващо кортикостероиди, инхибитор на калциневрин, микофенолат мофетил, ритуксимаб, i.v.Ig и алемтузумаб или конски анти-тимоцитен глобулин. Седем пациенти са получили AMR, а един друг пациент е имал субклинично AMR, но при нито един не се е стигнало до загуба на присадката.

Дългосрочното проследяване на 46 трансплантирани пациенти от предварителните изпитвания (02, 03, 04 и 06) показва, че 5 години след трансплантацията общата преживяемост на присадката (цензурирано за смърт) е 85% (95% ДИ [70-93]), а преживяемостта на пациентите е 92% (95% ДИ [77-97]).

5 години след трансплантацията 25 (83,3%) от 30 пациенти с оценка на eGFR имат eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Старческа възраст

Трима пациенти на възраст 65 години или повече са получили имлифидаза преди бъбречна трансплантация в клинични проучвания. Резултатите за безопасност и ефикасност при тези пациенти са в съответствие с общата популация на проучването, оценени според преживяемост на пациентите и преживяемост на присадката, бъбречна функция и остро отхвърляне.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с имлифидаза в една или повече подгрупи на педиатричната популация при бъбречна трансплантация (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на имлифидаза е сравнима при здрави лица и пациенти с ESRD. Експозицията на имлифидаза нараства пропорционално след единична интравенозна 15-минутна инфузия от 0,12 до 0,50 mg/kg телесно тегло. Максималната концентрация (C_{max}) на имлифидаза се наблюдава при или скоро след края на инфузията със средно 5,8 (4,2 – 8,9) µg/ml след доза 0,25 mg/kg. Елиминирането на имлифидаза се характеризира с първоначална фаза на разпределение със среден полуживот 1,8 (0,6 – 3,6) часа и по-бавна фаза на елиминиране със среден полуживот 89 (60 – 238) часа. Средният клирънс (CL) е 1,8 (0,6 – 7,9) ml/h/kg, а обемът на разпределение (V_z) е 0,20 (0,06 – 0,55) l/kg по време на фазата на елиминиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора при проучванията за токсичност при многократно прилагане при зайци и кучета и проучване за ембриофеталното развитие при зайци. Поради бързото и екстензивно образуване на анти-имилифидазни антитела и свързаната с тях токсичност след многократно приложение не е възможно да се проведе проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие. В проучвания за токсичност при многократно прилагане не е наблюдавана токсичност за репродуктивните органи, но потенциалният ефект на имлифидаза върху мъжките и женските репродуктивни органи не е напълно проучен. Не са провеждани проучвания за пре- или постнатална токсичност. Не са провеждани проучвания за генотоксичност, тъй като активното вещество е протеин и е малко вероятно да взаимодейства директно с ДНК или с друг хромозомен материал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Полисорбат 80
Трометамол
Динатриев едетат дихидрат
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

18 месеца

След реконституиране

Реконституиранят разтвор трябва незабавно да се прехвърли от флакона в инфузионния сак.

След разреждане

След реконституиране и разреждане е доказана химична и физична стабилност при употреба в продължение на 24 часа при 2 – 8°C, включително 4 часа при 25 °C през този 24-часов период.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране и разреждане изключва риск от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за условията на съхранение по време на употреба. Разтворът трябва да се съхранява защитен от светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 – 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране или разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I с бромбутилова гумена запушалка с алуминиева капачка (обкатка) и пластмасов отчупващ се диск, съдържащ 11 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Видове опаковки по 1 флакон или 2 x 1 флакон. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Реконституиране на праха

Въведете 1,2 ml стерилна вода за инжекции във флакона Idefix, като следите за насочване на водата към стъклената стена, а не към праха.

Леко въртете флакона в продължение на най-малко 30 секунди, за да разтворите напълно праха. Не разклащате, така че да се сведе до минимум вероятността от образуване на пяна. Сега флаконът ще съдържа имлифидаза 10 mg/ml, като от разтвора може да се изтегли до 1,1 ml.

Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен и безцветен или бледожълт. Не използвайте, ако има частици или ако разтворът е с променен цвят. Препоръчва се реконституираният разтвор веднага да се прехвърли от флакона в инфузионния сак.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Бавно добавете точното количество реконституиран разтвор имлифидаза в инфузионен сак, съдържащ 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инфузионен разтвор. Обърнете инфузионния сак няколко пъти, за да смесите добре разтвора. Инфузионният сак трябва да бъде защитен от светлина през цялото време. Трябва да се използва система за инфузия със стерилен, вграден апиrogenен филтър с ниска степен на свързване с протеини (размер на порите 0,2 µm). За повече информация относно приложението вижте точка 4.2.

Преди употреба инфузионният разтвор трябва да се провери визуално за видими частици или промяна в цвета. Изхвърлете разтвора, ако се наблюдават някакви видими частици или промяна в цвета.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1471/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 август 2020 г.
Дата на последно подновяване: 24 юли 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa..>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаването на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в

одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES) за по-нататъшно изследване на дългосрочната преживяемост на присадка при пациенти, претърпели бъбречна трансплантация след прилагане на Idefirix. ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от проспективно продължение на наблюдателно проучване за проследяване с продължителност 5 години.	февруари 2032 г.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди дългосрочната ефикасност и безопасност на Idefirix при силно сенсibiliзирани възрастни пациенти с бъбречна трансплантация с положителна проба за кръстосана реактивност спрямо наличен трупен донор, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от контролирано, отворено проучване след разрешаване за употреба, проучващо честотата на преживяемост на присадката за 1 година при пациенти с бъбречна трансплантация, с положителна проба за кръстосана реактивност спрямо наличен трупен донор, след десенсибилизация с имлифидаза.	февруари 2027 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Idefirix 11 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
имлифидаза

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 11 mg имлифидаза.
След разтваряне всеки ml концентрат съдържа 10 mg имлифидаза.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

манитол, полисорбат 80, трометамол, динатриев едетат дихидрат и хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
2 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане
Преди разтваряне и употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hansa Biopharma AB
220 07 Lund, Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Idefirix 11 mg прах за концентрат
имлифидаза
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

11 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Idefirix 11 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор имлифидаза (imlifidase)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Idefirix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Idefirix
3. Как се използва Idefirix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Idefirix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Idefirix и за какво се използва

Idefirix съдържа активното вещество имлифидаза, което принадлежи към група лекарства, наречени имunosупресори. Прилага се преди бъбречна трансплантация, за да се предотврати отхвърлянето на дарения бъбрек от имунната система (защитната система на организма).

Idefirix действа, като разгражда вид антитяло в организма, наречено имуноглобулин G (IgG), което участва в унищожаването на „чужди“ или вредни вещества.

Имлифидаза е белтък от бактерия, наречена *Streptococcus pyogenes*.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Idefirix

Не трябва да Ви се прилага Idefirix:

- ако сте алергични към имлифидаза или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате тежка инфекция
- ако страдате от нарушение на кръвта, наречено тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР), което води до образуване на кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове в цялото тяло.

Предупреждения и предпазни мерки

Реакции, свързани с инфузията

Idefirix съдържа протеин и може да причини алергични реакции при някои хора. Ще приемате лекарства за намаляване на риска от алергична реакция. Ако получите симптоми на алергична реакция, като тежък обрив, задух, усещане за горещина, зачервяване по време на инфузията (вливането), може да се наложи инфузията да се забави или спре. Когато симптомите отминат или се подобрят, инфузията може да продължи.

Инфекции

IgG е важен за предпазване от инфекции и тъй като Idefirix разгражда IgG, ще получите антибиотици за намаляване на риска от инфекции.

Отхвърляне с участието на антитела

Вашият организъм ще произведе нови IgG антитела, които могат да атакуват трансплантирания бъбрек. Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно и ще получите лекарства за намаляване на риска от отхвърляне.

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, защото не е проучено в тази възрастова група.

Други лекарства и Idefirix

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Idefirix може да повлияе върху начина на действие на някои лекарства и може да се наложи корекция на дозата.

Тъй като Idefirix разгражда IgG, лекарствата, съдържащи IgG, може да не действат, ако се прилагат едновременно с Idefirix. Това включва следните лекарства:

- базиликсимаб (използван за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран бъбрек)
- ритуксимаб (използван за лечение на рак като неходжкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия и възпалителни заболявания като ревматоиден артрит)
- алемтузумаб (използван за лечение на форма на множествена склероза)
- адалимумаб (използван за лечение на възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, псориазис, болест на Крон и улцерозен колит)
- денозумаб (използван за лечение на остеопороза)
- белатасепт (използван за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран бъбрек)
- етанерцепт (използван за лечение на възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и псориазис)
- заешки анти-тимоцитен глобулин (rATG) (използван за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран бъбрек)
- интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig) (използван за повишаване на необичайно ниски нива на имуноглобулин в кръвта или за лечение на възпалителни заболявания като синдром на Гилеи-Баре, болест на Кавасаки и хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия).

Бременност и кърмене

Idefirix не се препоръчва по време на бременност.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако смятате, че може да сте бременна.

Все още не е известно дали Idefirix преминава в кърмата. Не трябва да кърмите, ако се лекувате с Idefirix.

Idefirix съдържа натрий и полисорбат 80

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 0,5 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се използва Idefix

Idefix се предписва от лекар с опит в бъбречната трансплантация и е предназначен за приложение в болница. Лекарството ще се прилага чрез инфузия във вена, с продължителност около 15 минути.

Медицински специалист ще изчисли правилната доза за Вас въз основа на теглото Ви. Обикновено Idefix се прилага като единична доза, но Вашият лекар може да реши да приложи втора доза преди трансплантацията.

Информация за медицинските специалисти относно изчисляването на дозата, приготвянето и прилагането на инфузията Idefix е представена в края на тази листовка.

Ако сте приели повече от необходимата доза Idefix

По време на и след инфузията ще бъдете наблюдавани внимателно. Медицинските специалисти ще проверят за нежелани лекарствени реакции.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако забележите някое от следните:

- Признаци на инфекция като повишена температура, втрисане, кашлица, усещане за слабост или общо неразположение (много чести — може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- Признаци на реакция, свързана с инфузията като тежък обрив, задух, усещане за горещина, зачервяване (чести — може да засегнат до 1 на 10 души).
- Мускулна болка или умора (симптоми на миалгия) (чести — могат да засегнат до 1 на 10 души).

Други нежелани реакции включват:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Инфекции: белодробна инфекция (пневмония), инфекции на кръвта (сепсис), инфекция на корема, инфекция на горните дихателни пътища, аденовирусна инфекция, парвовирусна инфекция, инфекция на пикочните пътища, грип, ранева инфекция, следоперативна ранева инфекция, инфекция на мястото на катетъра
- Отхвърляне на трансплантиран бъбрек (IgG антитела ще се опитат да отхвърлят бъбрека от Вашия донор и може да почувствате общ дискомфорт)
- Високо или ниско кръвно налягане (симптом на ниско кръвно налягане може да бъде замаяност, а симптом на високо кръвно налягане може да бъде главоболие);
- Малък брой червени кръвни клетки (анемия)
- Замаяност при промяна в положението на тялото, например при изправяне
- Главоболие
- Спукан кръвоносния съд в окото
- Намалено зрение
- Ускорен пулс
- Болка на мястото на инфузията
- Повишени стойности на чернодробни ензими (наблюдавани при кръвни изследвания)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Idefirix

Да се съхранява на място, недостъпно за деца. Idefirix се съхранява в болничната аптека.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 – 8 °C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне и разреждане е доказана химична и физична стабилност при употреба в продължение на 24 часа при 2 – 8°C, включително 4 часа при 25 °C през този 24-часов период.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици или промяна в цвета след реконституиране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Idefirix

- Активно вещество: имлифидаза. Всеки флакон съдържа 11 mg имлифидаза. След разтваряне всеки ml концентрат съдържа 10 mg имлифидаза.
- Други съставки: манитол, полисорбат 80, трометамол, динатриев едетат дихидрат и хлороводородна киселина (за корекция на pH). Вижте точка 2 „Idefirix съдържа натрий и полисорбат 80“.

Как изглежда Idefirix и какво съдържа опаковката

- Idefirix се доставя като стъклен флакон, съдържащ прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат). Прахът е бяла, изсушена чрез лиофилизация компактна маса.
- Опаковките съдържат 1 или 2 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

<https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Реконституиране на праха

Поставете 1,2 ml стерилна вода за инжекции във флакона с Idefix, като следите за насочване на водата към стената на чашата, а не към праха.

Леко завъртете флакона в продължение на най-малко 30 секунди, за да разтворите напълно праха. Да не се разклаща така, че да се минимализира вероятността от образуване на пяна. Сега флаконът ще съдържа имлифидаза 10 mg/ml и до 1,1 ml от разтвора може да бъде изтеглен.

Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен и безцветен или бледожълт. Не използвайте, ако има частици или ако разтворът е обезцветен. Препоръчва се веднага да се прехвърли реконституираният разтвор от флакона в инфузионния сак.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Бавно добавете точното количество реконституиран разтвор на имлифидаза в инфузионен сак, съдържащ 50 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Обърнете инфузионния сак няколко пъти, за да смесите добре разтвора. Инфузионният сак трябва да бъде защитен от светлина през цялото време.

Преди употреба инфузионният разтвор трябва да се провери визуално за твърди частици или промяна в цвета. Изхвърлете разтвора, ако се наблюдават някакви видими частици или промяна в цвета.

Приложение

Цялата напълно разреждана инфузия трябва да се влива в продължение на 15 минути чрез система за инфузия и стерилен, вграден апиногенен филтър с ниска степен на свързване с протеини (размер на порите от 0,2 µm). В края на инфузията промиването на интравенозната линия с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) ще гарантира, че пациентът получава пълната доза. Да не се съхранява неизползван инфузионен разтвор за по-късна употреба.