

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ 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

Trogarzo 200 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg ибализумаб (ibalizumab) (в 1,33 ml разтвор).

Ибализумаб се произвежда в несекретиращи клетки (NS0) на миши миелом чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Безцветен до бледожълт, бистър до леко опалесцентен воден разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trogarzo, в комбинация с други антиретровирусни средства, е показан за лечение на възрастни с инфекция от мултирезистентен HIV-1, за които по друг начин не е възможно да се състави схема за супресивно антивирусно лечение (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Препоръчителната доза ибализумаб е единична натоварваща доза 2 000 mg, последвана от поддържаща доза 800 mg на всеки 2 седмици.

Ако лекуващият лекар установи, че няма допълнителна клинична полза за пациента по отношение на намаляване на вирусния товар, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с ибализумаб, вижте точка 5.1.

Пропусната доза

Ако е пропусната поддържаща доза (800 mg) ибализумаб и са изминали 3 или повече дни от предвидения ден за прилагане на дозата, трябва възможно най-бързо да се приложи натоварваща доза (2 000 mg). След това се продължава с поддържаща доза (800 mg) на всеки 2 седмици.

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на ибализумаб при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) все още не са установени.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ибализумаб при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Разреденият разтвор на ибализумаб трябва да се прилага от медицински специалист.

Ибализумаб трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Ибализумаб не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

Продължителността на първата инфузия (натоварваща доза) не трябва да е под 30 минути. Ако не са настъпили свързани с инфузията нежелани реакции, продължителността на следващите инфузии (поддържащите дози) може да се намали, но да не бъде по-малка от 15 минути.

След завършване на инфузията промийте с 30 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани по време на прилагането на ибализумаб и в продължение на 1 час след това, поне при първата инфузия. Ако възникне реакция, инфузията трябва да се прекрати и да се приложи подходящо лечение. Профилактичното лечение преди всяка инфузия не е оправдано. Ако пациентът не развие свързана с инфузията нежелана реакция, времето за постинфузионно наблюдение може да се намали до 15 минути след инфузията.

За указания относно 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.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Възпалителен синдром на имунно възстановяване (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

При пациенти с HIV инфекция с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (сART), може да възникне възпалителна реакция спрямо асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции са наблюдават през първите няколко седмици или месеци след започването на сART. Примери за това са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции, както и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Появата на симптоми на възпалителна реакция трябва да се подлага на оценка и при необходимост да се приложи лечение. За IRIS се съобщава при 2 от 153-та участници, лекувани с ибализумаб в клинични проучвания фаза IIb и III (вж. точка 4.8).

Помощни вещества с известно действие

Ибализумаб съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка натоварваща доза от 2 000 mg или поддържаща доза от 800 mg, т.е. на практика „не съдържа натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Въз основа на механизма на действие и таргет-медираното разпределение на лекарството не се очаква ибализумаб да участва във фармакокинетични лекарствени взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Препоръчва се жени с детероден потенциал да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението.

Бременност

Липсват данни от употребата на ибализумаб при бременни жени.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Известно е, че човешкият имуноглобулин (IgG) преминава през плацентарната бариера. Ибализумаб не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибализумаб/метаболитите се екскретират в кърмата. Известно е, че човешкият IgG се екскретира в кърмата през първите дни след раждането и след това бързо намалява до ниски концентрации; следователно в този кратък период не може да се изключи риск за кърмачетата на естествено хранене и ибализумаб не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни относно ефектите на ибализумаб върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ибализумаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с ибализумаб са съобщавани замаяност, гадене, умора и главоболие (вж. точка 4.8). Пациентите, страдащи от тези симптоми, трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини до намаляване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са обрив (9,2 %), диария (3,9 %), замаяност (3,9 %), главоболие (3,9 %), гадене (3,9 %), умора (2,0 %) и повръщане (2,0 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Табличен списък на нежеланите реакции е представен в Таблица 1. Честотите са дефинирани по следния начин: 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 ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Таблично обобщение на нежеланите реакции, свързани с ибализумаб

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота*
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност, възпалителен синдром на имунно възстановяване (вж. по-долу и точка 4.4)	Нечести
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие, парестезия	Чести
	тремор	Нечести
Сърдечни нарушения	камерни екстрасистоли, отклонения в електрокардиограмата	Нечести
Съдови нарушения	хипертония, лабилна хипертония, ортостатична хипотония	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	диария, гадене, повръщане	Чести
	сухота в устата	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив**, дерматит, суха кожа	Чести
	папули, пруритус, еритема нодозум	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	Чести
	чувство за топлина	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	контузия	Нечести

* Честотата е изчислена въз основа на 24-седмични данни за безопасността при 153 участници, включени в проучване фаза IIb TMB-202 (n = 113) и проучване фаза III TMB-301 (n = 40), както и от минимум 48-седмичните данни за безопасността при 27 участници от проучването TMB-301, които са преминали в проучването за разширен достъп TMB-311.

** Сборен термин включващ „обрив“, „еритематозен обрив“, „генерализиран обрив“, „макулозен обрив“, „макулопапулозен обрив“, „обрив с пруритус“ и „папулозен обрив“.

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

Обривите са чести. По принцип обривите се появяват рано (т.е. в рамките на 1 до 3 седмици от първата доза ибализумаб), по интензитет са леки до умерени и отзвучават до 1—3 седмици при продължаване на прилагането на ибализумаб. В случай на обрив се препоръчва пациентът да се наблюдава и ако е подходящо, да се започне симптоматична терапия (напр. кортикостероиди и/или антихистаминови лекарствени продукти).

Един от 153-те участници в клиничните проучвания фаза IIb и III е развил тежък обрив (несериозен). Същият участник е развил 8 нежелани реакции, представляващи обрив, включително 1 събитие на макулозен обрив, 1 събитие на генерализиран обрив и 6 събития на макулопапулозен обрив в различни периоди по време на лечение с ибализумаб. В отговор на тези събития не са предприети действия по отношение на ибализумаб.

Възпалителен синдром на имунно възстановяване (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

Двама от посочените 153 участници са развили възпалителен синдром на имунно възстановяване (IRIS; вж. точка 4.4), проявил се съответно с обостряне на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (сериозна) и обостряне на криптококова кожна инфекция (сериозна). И двамата участници са прекратили лечението с ибализумаб.

Свръхчувствителност

Съобщава се, че един от 153-те участници е имал свръхчувствителност (алергична реакция) в Ден 21 (т.е. 7 дни след 2-рата инфузия на ибализумаб). В резултат на това ибализумаб е прекратен.

Имуногенност

Всички 153 участници, включени в клиничните изпитвания фаза IIb и III, са изследвани за наличие на анти-ибализумаб IgG антитела през целия период на участието им. Установено е, че само един от участниците има анти-ибализумаб антитела. Този участник не е развил нежелани реакции, свързани с положителния резултат за имуногенност. Той е получавал лечение с ибализумаб за допълнителен период от 1,5 години преди доброволно да прекрати лечението си при вирусен товар под установимите граници (< 50 копия/ml).

Отклонения в лабораторните резултати

Повишаване на креатинина от степен 3 е често сред участниците с налично бъбречно заболяване, рискови фактори за бъбречно заболяване и/или при участници, приемащи съпътстващи лекарства с доказана нефротоксичност.

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

Няма известен антидот при предозиране на ибализумаб. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да бъде наблюдаван за признаци или симптоми на нежелани реакции и да му се приложи подходящо симптоматично лечение. Трябва да се приложат стандартни поддържащи мерки според нуждите, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, други антивирусни средства. АТС код: J05AX23

Механизъм на действие

Ибализумаб, хуманизирано моноклонално антитяло на имуноглобулин G тип 4 (IgG4), е HIV-1 инхибитор, насочен към домейн 2 на CD4. Ибализумаб блокира инфектирането на CD4⁺ Т клетките от HIV-1, като се свързва с домейн 2 на CD4 и възпрепятства етапите след прикрепването, необходими за навлизането на вирусните частици на HIV-1 в клетките на гостоприемника и предотвратява предаването на вируса, осъществявано чрез междуклетъчна фузия (сливане на клетка с друга клетка).

Изследванията за картиране на епитопа показват, че ибализумаб се свързва с конформационен епитоп, който се намира предимно в домейн 2 на извънклетъчната част на CD4 рецептора. Епитопът е разположен на повърхността на CD4, срещуположно на мястото в домейн 1, което е необходимо за свързване на молекулите от клас II на МНС с CD4, поради което не пречи на имунните функции, медираните от CD4.

Ибализумаб действа срещу изолати на HIV-1 от група М (подтипове А, В, С, D, Е или О). Освен това е активен и срещу HIV-1, резистентни на разрешените за употреба към момента антиретровирусни лекарствени продукти и проявява антиретровирусна активност срещу R5-тропен, X4-тропен и двойнотропен HIV-1.

Резултатите от фенотипните и генотипните тестове не разкриват доказателства за кръстосана резистентност между ибализумаб и някой от разрешените за употреба класове антиретровирусни лекарствени продукти.

Резистентност

Намалената чувствителност към ибализумаб, определена по намаляването на максималното процентно инхибиране (Maximum Percent Inhibition, MPI), се наблюдава в повечето от участниците с вирусологичен неуспех, и е възможно да е свързана с генотипни промени в последователностите, кодиращи обвивката на HIV-1, което води до загуба на потенциалните N-свързани места за гликозилиране (PNGs) в бримката V5 на gp120. В случаи на развитие на резистентност не се очаква да има други релевантни ефекти на ибализумаб. Намалената чувствителност към ибализумаб е находка, която се установява при повечето пациенти с проявен вирусологичен неуспех до 24-тата седмица в основното проучване.

Намалената чувствителност към ибализумаб не променя чувствителността към други разрешени за употреба средства и не води до селектиране на независими от CD4 вирусни изолати.

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитване TMB-301

Изпитване TMB-301 фаза III е с едно рамо, многоцентрово клинично изпитване, проведено при 40 инфектирани с HIV участници с мултирезистентен HIV-1, които вече са лекувани интензивно. Участниците е трябвало да имат вирусен товар над 1 000 копия/ml и документирана резистентност към поне едно антиретровирусно лекарство от трите класа антиретровирусни средства, която да е установена чрез изследване за резистентност. Задължително участниците е трябвало да бъдат лекувани с антиретровирусни средства в продължение на минимум 6 месеца и лечението им да е неуспешно или неотдавна да са претърпели неуспех от лечението (т.е. през последните 8 седмици).

Изпитването има три отделни периода:

- Контролен период (Ден 0 до Ден 6): Участниците са проследявани в периода на текущата им неуспешна терапия, или не са получавали лечение, ако са имали неуспех и са прекратили лечението си в рамките на 8-те седмици преди скрининга. Това е период на наблюдение, за да се установи вирусният товар от HIV на изходно ниво.
- Период на функционална монотерапия (Ден 7 до Ден 13): Всички участници са получили натоварваща доза от 2 000 mg ибализумаб в Ден 7. Участниците, провеждащи неуспешна терапия с антиретровирусни средства (ART), са продължили да приемат съответната си неуспешна терапия в допълнение към натоварващата доза ибализумаб. Този период имал за цел да установи вирусологичната активност на ибализумаб.
- Период на поддържане (Ден 14 до Седмица 25): В Ден 14 от периода на терапия е направена оценка на вирусния товар като първична крайна точка и след това основната схемата се оптимизира, за да се включи поне едно лекарствено средство, към което вирусът на участника е чувствителен. Разрешено е използването на изпитвано лекарство като компонент на оптимизираната основна схема. Считано от Ден 21, е започнало прилагане на 800 mg поддържаща доза ибализумаб на всеки две седмици до края на Седмица 25. Този период е предназначен за установяване на безопасността и продължителността на вирусната супресия с ибализумаб, когато се използва в комбинация с оптимизирана основна схема.

По-голямата част от участниците в изпитване TMB-301 са били мъже (85 %), бели (55 %) и между 23 и 65 години (средна възраст [SD]: 50,5 [11,0] години). На изходно ниво медианите [Min — Max] на вирусния товар и броят на CD4⁺ Т клетките са съответно 35 350 [304-743 000] копия/ml и 73 [0-676] клетки/mm³. Участниците са провели интензивно предходно лечение: 53 % от участниците са вече лекувани с 10 или повече антиретровирусни лекарства преди включването си в изпитването; 98 % процента са лекувани с NRTIs, 98 % с PIs, 80 % с NNRTIs, 78 % с INSTIs, 30 % с gp41 фузионни инхибитори и 20 % с CCR5 корцепторни антагонисти.

Първичната крайна точка за ефикасност е дялът на участниците, постигнали намаление на вирусния товар от $\geq 0,5 \log_{10}$ от началото до края на „Периода на функционална монотерапия“ в сравнение с дела на участниците, постигнали намаление от $\geq 0,5 \log_{10}$ от началото до края на „контролния период“, според посоченото по-горе определение. Резултатите от анализа на първичната крайна точка са показани в Таблица 2 по-долу.

Таблица 2. Дял на участниците, постигнали намаление на вирусния товар от $\geq 0,5 \log_{10}$ в края на контролния период и периода на функционална монотерапия

	Дял на участниците, постигнали намаление на вирусния товар от $\geq 0,5 \log_{10}$ N = 40	95 % ДИ*
Край на контролния период	1/40 (3%)	0,06 %; 13 %
Край на периода на функционална монотерапия	33/40 (83%)**	67 %; 93 %

*Точно 95 % доверителен интервал

** $p < 0,0001$ въз основа на теста на McNemar, с който се сравнява дялът на участниците, постигнали намаляване на вирусния товар от $\geq 0,5 \log_{10}$ в края на контролния период и периода на функционална монотерапия.

Петдесет и пет процента от участниците са имали намаление на вирусния товар от $\geq 1 \log_{10}$, а 48 % от участниците са имали $\geq 2 \log_{10}$ намаление на вирусния товар на Седмица 25.

Наблюдавано е увеличение в средния брой на CD4⁺ Т-клетките от 62 клетки/mm³ от изходно ниво до Седмица 25 (Intent-To-Treat, ITT анализ). В Таблица 3 са показани резултатите от Седмица 25. Участници с брой на CD4 < 50 клетки/mm³ на изходно ниво са имали по-малка вероятност да постигнат HIV-1 РНК от < 200 копия/ml (или < 50 копия/ml), отколкото участниците с > 50 клетки/mm³.

Таблица 3. Вирусологичен отговор в Седмица 25 според броя CD4 клетки, резистентност към интегразен инхибитор и Общ скор за чувствителност (Overall Susceptibility Score, OSS) * на изходно ниво, за проучване TMB-301

	Брой на участниците, постигнали < 50 HIV-1 РНК копия/ml (n/N)	Брой на участниците, постигнали < 200 HIV-1 РНК копия/ml (n/N)
Вирусологичен отговор	17/40 (43%)	20/40 (50%)
Брой на CD4-клетките (клетки/mm ³)		
< 50	3/17 (18%)	4/17 (24%)
50—200	6/10 (60%)	7/10 (70%)
> 200	8/13 (62%)	9/13 (69%)
HIV-РНК (копия/ml)		
< 100 000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
≥ 100 000	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Резистентност		
С INSTI резистентност	11/27 (41%)	12/27 (44%)
Без INSTI резистентност	6/13 (46%)	8/13 (62%)
OSS		
0	1/5 (20%)	1/5 (20%)
1	5/12 (42%)	6/12 (50%)
2	9/18 (50%)	11/18 (61%)
3	1/3 (33%)	1/3 (33%)
4	1/2 (50%)	1/2 (50%)

* OSS показва броя на напълно активните лекарства в Оптимизираната основна схема на лечение (Optimized Background Regimen, OBR) въз основа както на настоящите, така и на наличните резултати от минали изследвания за резистентност. Доказването на чувствителност както чрез генотипно, така и чрез фенотипно изследване е било необходимо, когато изследванията по двата метода са технически осъществими. Като пример, стойност на OSS 2 показва, че изследваният изолат от HIV-1 е напълно чувствителен към две лекарства в OBR.

Изпитване TNX-355.03

Изпитване TNX-355.03 е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, с многократно приложение, с 3 рамена, проучване за безопасност и ефикасност при 82 участници с HIV-1, при които лечението с високо активна антиретровирусна терапия търпи неуспех или вече е претърпяло неуспех. Всички участници са получавали OBR плюс 1 от следните схеми: редуване на интравенозни (i.v.) инфузии от 15 mg/kg ибализумаб и плацебо, веднъж седмично за първите 9 дози (в целия период до посещението през Седмица 8), след това i.v. инфузии на 15 mg/kg ибализумаб на 2 седмици (Рамо А); i.v. инфузии от 10 mg/kg ибализумаб веднъж седмично за първите 9 дози (в целия период до посещението през Седмица 8), а след това i.v. инфузии от 10 mg/kg ибализумаб на всеки 2 седмици (Рамо В); или веднъж седмично плацебо като i.v. инфузии за първите 9 дози (в целия период до посещението през Седмица 8), а след това i.v. инфузии на плацебо на всеки 2 седмици (рамо на плацебо). Пациентите във всичките три рамена са получавали също и OBR. Считано от Седмица 16, пациентите в рамото на плацебо с вирусологичен неуспех от лечението са имали опцията да приемат 15 mg/kg ибализумаб незаслепено на всеки 2 седмици и/или да преминат към нова OBR. Пациентите в рамо А и рамо В, при които настъпи вирусологичният неуспех, са имали опция да преминат към нова OBR.

По време на Седмица 2 средното намаление на вирусния товар е 0,87 log₁₀ копия/ml в рамо А, 1,15 log₁₀ копия/ml в рамо В и 0,38 log₁₀ копия/ml в рамото на плацебо (p = 0,003 спрямо рамо А, p < 0,001 спрямо рамо В).

Към седмица 16, т.е. преди възможността за преминаване на пациенти от рамото на плацебо към доза от 15 mg/kg ибализумаб на всеки 2 седмици и/или към промяна в OBR за всички пациенти, средното намаление на вирусния товар е $1,07 \log_{10}$ копия/ml в рамо А, $1,33 \log_{10}$ копия/ml в рамо В и $0,26 \log_{10}$ копия/ml в рамото на плацебо ($p = 0,002$ спрямо рамо А, $p < 0,001$ спрямо рамо В).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trogarzo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на HIV-1 инфекция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След прилагане на препоръчителната схема на дозиране (единична натоварваща доза от 2 000 mg, последвана от поддържаща доза от 800 mg на всеки 2 седмици), концентрациите на ибализумаб достигат стационарно състояние след първата поддържаща доза от 800 mg със средна стойност на най-ниските концентрации от 30 µg/ml през целия интервал на дозиране. Медианата на времето до постигане на максимална серумна концентрация (T_{max}) от 2 000 mg и 800 mg е съответно 1 h и 10 min. Ибализумаб се прилага под формата на интравенозна (i.v.) инфузия. Бионаличността по дефиниция е 100 %.

Разпределение

На базата на проведения популационен фармакокинетичен анализ обемът на разпределение на ибализумаб е приблизително 4,8 l, което е сравнимо с вътресъдовия обем.

Биотрансформация

Не са провеждани специфични изследвания на метаболизма, тъй като ибализумаб е протеин. Очаква се ибализумаб да се разгражда до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

След прилагане на единична доза от 10 и 25 mg/kg ибализумаб, клирънсът е от 0,5 до 0,36 ml/h/kg, а елиминационният полуживот е съответно 37,8 и 64,1 часа. Елиминирането е нелинейно и зависи от концентрацията.

Линейност/нелинейност

Ибализумаб, прилаган като самостоятелно средство, проявява нелинейна фармакокинетика при диапазон на дозите 0,3-25 mg/kg. След прилагане на ибализумаб в клинично приложимия дозов интервал, 800-2 000 mg, максималната серумна концентрация (C_{max}) се увеличава пропорционално на дозата, но площта под кривата концентрация-време (AUC) се увеличава повече от пропорционално на дозата. Тези нелинейни ефекти в клирънса са общи за моноклоналните антитела, насочени към повърхностни клетъчни молекули, като CD4. Такова поведение е характерно за ограничена от насищането кинетика на елиминиране.

Специални популации

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ с цел изследване на потенциалните ефекти от избрани ковариати (възраст, телесно тегло, пол, брой на $CD4^+$ клетките на изходно ниво)

върху фармакокинетиката на ибализумаб. Резултатите предполагат, че концентрацията на ибализумаб намалява с увеличаването на телесното тегло. Диапазонът на телесното тегло е много стеснен в популационния ФК модел и въздействието на телесното тегло не може да бъде определено точно. Малко вероятно е обаче въздействието да има ефект върху вирусологичния резултат и не дава основание за корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за изследване на въздействието на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на ибализумаб. Не се очаква бъбречното увреждане да окаже влияние върху фармакокинетиката на ибализумаб.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за изследване на въздействието на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на ибализумаб. Не се очаква чернодробното увреждане да окаже влияние върху фармакокинетиката на ибализумаб.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ибализумаб не е оценявана при педиатрични пациенти.

Популация в старческа възраст

Фармакокинетика на ибализумаб при гериатрични пациенти (≥ 65 години) е ограничена ($n = 5$). Резултатите са сходни с тези при възрастни (≥ 18 до 65 години), но не могат да се направят окончателни заключения.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност *in vitro* и *in vivo*.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Проучване върху пре- и постнаталното развитие е проведено при дългоопашати макаци. Ибализумаб е прилаган на бременни женски животни в седмична доза 110 mg/kg от 20—22 гестационен ден до раждането (приблизително 22 дози/животно). Приложена е такава доза, която е най-малко 10 пъти по-висока от очакваната клинична AUC за свободното вещество и Стах за дозата от 800 mg на две седмици. Ибализумаб обикновено се понася добре от бременни маймуни и от тяхното потомство, когато оценката е за целия период от 180 ± 2 дни след раждането. Не са налице свързани с ибализумаб нежелани ефекти (за майката, фетуса и малкото) при доза 110 mg/kg (ниво, при което не се наблюдават нежелани ефекти (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL)). Въпреки това CD4 + клетките в бебета на третиранни женски животни са били временно потиснати от BD14—91 в сравнение с контролата, но не е имало допълнително влияние върху имунната компетентност на малките. Значението на този ефект за бременността и кърменето при хора остава неизвестно. При условията на това проучване нивото без наблюдаван неблагоприятен ефект (NOAEL) по отношение на въздействието върху развитието е 110 mg/kg.

Генотоксичност, канцерогенен потенциал

Не са провеждани проучвания за генотоксичност и канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
Полисорбат 80
Хистидин
Солна киселина (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за 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

5 години

Разреден разтвор

Ако не бъде приложен незабавно, разреденият разтвор на ибализумаб трябва да се съхранява под 25 °C в продължение на не повече от 4 часа или в хладилник (2° C — 8° C) за не повече от 24 часа. Ако е съхраняван в хладилник, разреденият разтвор на ибализумаб трябва да се остави на стайна температура (20 °C до 25 °C) в продължение на минимум 30 минути и не повече от 4 часа преди прилагане.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

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

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2 ml флакон (боросиликатно стъкло тип I), запечатан със запушалка (бутилова гума) и алуминиева обкатка.

Опаковка от 2 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба този лекарствен продукт трябва да се провери за наличие на видими частици и промяна на цвета. Флаконите, съдържащи неразреден ибализумаб, или инфузионните сакове с разреден ибализумаб трябва да се изхвърлят, ако разтворът е мътен, ако има изразена промяна на цвета или ако има чужди частици.

Ибализумаб се прилага интравенозно (i.v.) след разреждане на подходящия брой флакони в 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. За подходящия брой флакони,

необходими за приготвяне на натоварващата доза от 2 000 mg и на поддържащата доза от 800 mg, вижте Таблица 4 по-долу.

Таблица 4. Препоръчителна доза ибализумаб и брой на флаконите за едно прилагане

Доза на ибализумаб	Флакони ибализумаб (Общ обем, който се изтегля)
Натоварваща доза 2 000 mg	10 флакона (13,3 ml)
Поддържаща доза 800 mg	4 флакона (5,32 ml)

Ибализумаб концентрат за инфузионен разтвор трябва да се приготвя от медицински специалист при прилагане на асептична техника, както следва:

- Свалете отчупващата се капачка от флакона и обтрийте с тампон, напоен със спирт.
- Въведете стерилна игла за спринцовка във флакона през центъра на запушалката и изтеглете по 1,33 ml от всеки флакон (ЗАБЕЛЕЖКА: възможно е във флакона да остане малък остатъчен обем, изхвърлете неупотребената част) и ги прехвърлете в инфузионен сак с 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). За приготвянето на ибализумаб инфузионен разтвор не трябва да се използва друг разредител за интравенозна употреба.
- След като бъде разреден, разтворът ибализумаб трябва да се приложи незабавно.
- Частично използваните флакони или празни флакони от ибализумаб и неизползваната част от разределения разтвор на ибализумаб трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Theratechnologies Europe Limited
4th Floor, 2 Hume Street, Dublin 2, D02 DV24, Ирландия
Тел.: 00800 08250830
Тел.: +49 (0) 30 3119 6151
medinfo.eu@theratech.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1359/001

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

Дата на първо разрешаване: 26 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН 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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

WuXi Biologics Co, Ltd
108 Meiliang Road,
MaShan Binhu District,
Wuxi, 214092,
Китай

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

MIAS Pharma Limited
Suite 2 Stafford House, Strand Road,
Portmarnock, Co. Dublin, D13 H525
Ирландия

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

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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 интернет портал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност 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): С цел допълнително характеризиране на ефикасността на ибализумаб в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на възрастни с мултирезистентна HIV-1 инфекция, за които по друг начин не е възможно да се състави схема за супресивна антивирусна схема, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от проучване на база на данни от продуктовия регистър. Това проучване трябва да се проведе в съответствие с одобрения протокол.	Подаване на окончателния доклад: 31 октомври 2026 г.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (съдържа 2 флакона от 200 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trogarzo 200 mg концентрат за инфузионен разтвор
ибализумаб

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

Всеки флакон съдържа 200 mg ибализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Захароза
Натриев хлорид
Полисорбат 80
Хистидин
Солна киселина
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
2 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение.
Само за еднократна употреба.

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 и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената 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**

Theratechnologies Europe Limited
4th Floor, 2 Hume Street,
Dublin 2, D02 DV24
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1359/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

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**

ФЛАКОН

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

Trogarzo 200 mg стерилен концентрат
ибализумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Trogarzo 200 mg концентрат за инфузионен разтвор ибализумаб (ibalizumab)

▼ 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 или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Trogarzo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trogarzo
3. Как да приемате Trogarzo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Trogarzo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Trogarzo и за какво се използва

Какво представлява Trogarzo

Trogarzo съдържа активното вещество ибализумаб. Това е вид белтък, наречен „моноклонално антитяло“, който може да се свързва със специфична мишена в организма. То принадлежи към групата на лекарствата, наричани „антиретровирусни средства“.

За какво се използва Trogarzo

Trogarzo се използва при възрастни за лечение на ХИВ инфекция, които не са се повлияли от много видове лекарства за ХИВ.

Вашият лекар е предписал Trogarzo да помогне за овладяване на Вашата ХИВ инфекция.

Trogarzo се използва в комбинация с други лекарства.

Ще се използва заедно с други лекарства за ХИВ, наричани „антиретровирусни средства“.

Как действа Trogarzo

Вирусът на ХИВ заразява клетки в кръвта Ви, наречени „CD4“ или „Т-хелперни клетки“ (помощници). Trogarzo се свързва с рецептора CD4 и блокира навлизането на ХИВ в кръвните Ви клетки и инфектирането им. По този начин води до намаляване и задържане на ниско ниво на количеството на вируси в кръвта Ви. Това помага на Вашия организъм да увеличи броя на CD4 клетките в кръвта Ви. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са много важни за Вашия организъм в борбата с инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trogarzo

Не трябва да приемате Trogarzo:

- ако сте алергични към ибализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Trogarzo.

Предупреждения и предпазни мерки

Внимавайте за нежелани реакции

Trogarzo може да доведе до сериозни нежелани реакции, които трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар или медицинска сестра. Те включват:

- **признаци на нова инфекция** (наречена „възпалителен синдром на имунно възстановяване“)

Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някое от горните (за повече информация вижте „Сериозни нежелани лекарствени реакции“ в точка 4).

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години. Причината за това е, че в тази възрастова група Trogarzo не е проучван.

Други лекарства и Trogarzo

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако е възможно да забременеете, докато приемате Trogarzo, трябва да използвате надежден метод на бариерна контрацепция (например презерватив) заедно с други методи за предпазване от забременяване, включително перорални контрацептиви (таблетки) или други хормонални контрацептиви (например имплантируеми, инжекционни), за да предотвратите забременяване.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Не е известно дали Trogarzo може да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако не се чувствате достатъчно добре след прилагане на Trogarzo. Главоболието, чувството на замаяност, гаденето или чувството на умора са чести нежелани реакции при Trogarzo и могат да повлияят върху способността Ви да шофирате или да използвате машини.

Trogarzo е с ниско съдържание на натрий.

Trogarzo съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка доза и следователно на практика не съдържа натрий.

3. Как да приемате Trogarzo

Trogarzo ще Ви бъде прилаган под наблюдението на лекар или медицинска сестра с опит.

Trogarzo се използва в комбинация с други лекарства, наречени “антиретровирусни лекарства”.

Колко Trogarzo ще Ви бъде приложено

Препоръчителната доза Trogarzo е:

- единична доза от 2 000 mg при първото прилагане,
- последвана от поддържаща доза от 800 mg на всеки 2 седмици.

Trogarzo ще бъде прибавен към капкова инфузия (инфузионен сак), съдържаща разтвор на натриев хлорид (физиологичен разтвор) преди употреба.

За да се получи необходимата доза, ще е необходим повече от един флакон Trogarzo.

Как ще Ви приложат Trogarzo

Капковото вливане (инфузия) се прилага във вена в продължение на 15 до 30 минути. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават по време на инфузията на Trogarzo и за известен период от време след инфузията.

Ако сте пропуснали прием на доза Trogarzo

- Много е важно Trogarzo да се прилага на всеки 2 седмици в съответствие с указанията на Вашия лекар.
- Не променяйте графика на Вашите инфузии с Trogarzo и на другите антиретровирусни лекарства, без да говорите първо с Вашия лекар.
- Ако пропуснете уговорения час за прилагане на дозата, попитайте веднага Вашия лекар, кога да си запишете час за следващата си доза.

Ако сте спрели приема на Trogarzo

Продължете с прилагането на инфузиите с Trogarzo до тогава, докато Вашият лекар Ви каже да ги спрете. Ако спрете и в лечението Ви има пропуск, нивото на вируса на ХИВ в кръвта Ви може да започне да расте. Това е по-малко вероятно, ако получавате редовно Trogarzo и без пропуски в лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

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

Сериозни нежелани реакции

Говорете веднага с Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите която и да е от следните сериозни нежелани реакции:

- Когато започнете да използвате лекарства за ХИВ, е възможно да възникнат признаци на нова инфекция, както и промени в имунната Ви система. Имунната Ви система може да се засили и да започне да се бори с инфекции, които дълго време са били скрити в организма Ви (това се нарича „възпалителен синдром на имунно възстановяване“). Внимателно следете за появата на нови признаци на инфекция след приема на Trogarzo; те може да бъдат различни при различните хора, в зависимост от вида на скритата инфекция, и може да включват повишена температура, главоболие, затруднено дишане, болка в стомаха, кашлица и подути жлези (бучки и подутини по тялото, шията, под мишниците или в слабините).
- Алергична реакция (свръхчувствителност).

Други нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

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

- кожен обрив
- диария
- позиви повръщане (гадене) или повръщане
- замаяност
- главоболие
- чувство за умора
- суха кожа
- дерматит — вид екзема със суха, сърбяща кожа
- болка и чувство на изтръпване на ръцете, краката или ходилата

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- тремор
- чувство на замаяност, прималяване или на причерняване при изправяне
- сухота в устата
- чувство за топлина
- петна или подутини
- сърбеж по кожата или увреждане на кожата
- синини
- необичайно биене на сърцето
- високо кръвно налягане или чести промени в кръвното налягане

Резултати от изследвания:

- отклонения от нормата в резултатите от изследванията на електрическата активност на сърцето (електрокардиограма)

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от нежеланите реакции, посочени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. 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 да съхранявате Trogarzo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

Да не се замразява.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Trogarzo

- Активното вещество е ибализумаб.
- Един флакон съдържа 200 mg ибализумаб в 1,33 ml разтвор.
- Другите помощни вещества са захароза, натриев хлорид (вижте точка 2 „Trogarzo е с ниско съдържание на натрий“), полисорбат 80, хистидин, соли на киселина, вода за инжекции.

Как изглежда Trogarzo и какво съдържа опаковката

Trogarzo е безцветен до бледожълт, бистър до леко опалесцентен концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) без видими частици.

Опаковката съдържа 2 стъклени флакона в картонена кутия.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Theratechnologies Europe Limited
4th Floor, 2 Hume Street,
Dublin 2, D02 DV24, Ирландия
Тел.: 00800 08250830
Тел.: +49 (0) 30 3119 6151
medinfo.eu@theratech.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Разреденият разтвор на ибализумаб трябва да се прилага от медицински специалист.

Ибализумаб трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Ибализумаб не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

Продължителността на първата инфузия (натоварваща доза) не трябва е под 30 минути. Ако не са настъпили свързани с инфузията нежелани реакции, продължителността на следващите инфузии (поддържащите дози) може да се намали, но да не бъде по-малка от 15 минути.

След завършване на инфузията промийте с 30 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани по време на прилагането на ибализумаб и в продължение на 1 час след това, поне при първата инфузия. Ако възникне реакция, инфузията трябва да се прекрати и да се приложи подходящо лечение. Профилактичното лечение преди всяка инфузия не е оправдано. Ако пациентът не развие свързана с инфузията нежелана реакция, времето за постинфузионно наблюдение може да се намали до 15 минути след инфузията.

Инструкции за разреждане на ибализумаб преди употреба

Ибализумаб се прилага интравенозно (i.v.) след разреждане на подходящия брой флакони в 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. За подходящия брой флакони, необходими за приготвяне както на натоварващата доза от 2 000 mg, така и на поддържащата доза от 800 mg, вижте таблицата по-долу.

Препоръчителна доза ибализумаб и брой на флаконите за едно прилагане

Доза на ибализумаб	Флакони ибализумаб (Общ обем, който се изтегля)
Натоварваща доза 2 000 mg	10 флакона (13,3 ml)
Поддържаща доза 800 mg	4 флакона (5,32 ml)

Ибализумаб концентрат за инфузионен разтвор трябва да се приготвя от медицински специалист при прилагане на асептична техника, както следва:

- Свалете отчупващата се капачка от флакона и обтрийте с тампон, напоен със спирт.
- Въведете стерилна игла за спринцовка във флакона през центъра на запушалката и изгледете по 1,33 ml от всеки флакон (ЗАБЕЛЕЖКА: възможно е във флакона да остане малък остатъчен обем, изхвърлете неупотребената част) и ги прехвърлете в инфузионен сак с 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). За приготвянето на ибализумаб инфузионен разтвор не трябва да се използва друг разреждател за интравенозна употреба.
- След като бъде разреден, разтворът ибализумаб трябва да се приложи незабавно.
- Частично използваните флакони или празни флакони от ибализумаб и неизползваната част от разреждания разтвор на ибализумаб трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Предпазни мерки преди работа с лекарствения продукт или прилагането му

Преди употреба този лекарствен продукт трябва да се провери за наличие на видими частици и промяна на цвета. Флаконите, съдържащи неразреден ибализумаб, или инфузионните сакове с разреден ибализумаб трябва да се изхвърлят, ако разтворът е мътен, ако има изразена промяна на цвета или ако има чужди частици.