

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trogarzo 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg ibalizumabot tartalmaz injekciós üvegenként (1,33 ml oldatban).

Az ibalizumabot egér myeloma nem szekretáló (NS0) sejtjeiben állítják elő rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga vizes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Trogarzo más antiretrovirális gyógyszerrel (gyógyszerekkel) kombinálva olyan multirezisztens HIV-1 fertőzött felnőttek kezelésére ajánlott, akik részére másként nem lehet szupresszív antivirális kezelési rendet kialakítani (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos kezheti el.

Adagolás

Az ibalizumab ajánlott adagja egy egyszeri 2000 mg-os telítő adag, amelyet 2 hetente egy 800 mg-os fenntartó adag követ.

Ha a kezelőorvos azt állapítja meg, hogy a vírusterhelés csökkenése szempontjából a kezelésnek nincs további klinikai előnye, fontolóra kell venni az ibalizumab-kezelés leállítását, lásd 5.1 pont.

Kihagyott adag

Ha az ibalizumab fenntartó dózisa (800 mg) a tervezett adagolási naptól számított 3 napig vagy hosszabb ideig elmarad, a lehető leghamarabb egy feltöltő adagot (2000 mg) kell beadni. Azt követően folytatni kell a fenntartó adagolást (800 mg) 2 hetente.

Idősek

Az ibalizumab biztonságosságát és hatásosságát idősek (65 év fölöttiek) esetében nem igazolták.

Gyermekek és serdülők

Az ibalizumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A hígított ibalizumab-oldatot egészségügyi szakembernek kell beadnia.

Az ibalizumabot intravénás infúzióban kell beadni. Az ibalizumabot nem szabad intravénás injekció, ill. bólus formájában beadni.

Az első infúzió (telítő adag) alkalmazási időtartamának legalább 30 percre kell lennie. Amennyiben nem jelentkeztek az infúzióval kapcsolatos mellékhatások, a további infúziók (fenntartó adagok) időtartama legfeljebb 15 percre csökkenthető.

Az infúzió beadása után 30 ml injekcióhoz való 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal öblítést kell végezni.

Az ibalizumab alkalmazása közben és az annak befejezését követő 1 órán keresztül minden beteget megfigyelés alatt kell tartani legalább az első infúzió során. Ha valamilyen reakció lép fel, az infúziót le kell állítani és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. Profilaktikus gyógyszerek alkalmazása nem indokolt minden infúzió előtt. Amennyiben a beteg nem észlel az infúzióval összefüggő mellékhatást, az infúzió utáni megfigyelési idő ezt követően lecsökkenthető 15 percre.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma (IRIS)

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (cART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a cART megkezdését követő első néhány hét vagy hónap alatt figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium-fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. A IIb. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 153 ibalizumabbal kezelt vizsgálati alany közül 2-nél jelentettek IRIS-t (lásd 4.8 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Az ibalizumab kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz a 2000 mg-os feltöltő, illetve a 800 mg-os fenntartó adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az ibalizumab hatásmechanizmusa és cél-mediált gyógyszerdiszpozíciója alapján nem várható, hogy az ibalizumabnak farmakokinetikai kölcsönhatása lesz más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Ajánlott, hogy a fogamzóképes korban lévő nők hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak a kezelés alatt.

Terhesség

Az ibalizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

Ismert, hogy a humán immunglobulinok (IgG) átjutnak a placentáris barrieren. Az ibalizumab alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ibalizumab vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG a szülés utáni első napokban kiválasztódik az anyatejbe, amelynek koncentrációja ezt követően hamarosan alacsonyra csökken; következésképpen ezen rövid időszak alatt a szoptatott csecsemőre nézve fennálló kockázat nem zárható ki, és az ibalizumab alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az ibalizumab hatásáról nem áll rendelkezésre információ a humán termékenység tekintetében.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ibalizumab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ibalizumab-kezelés során szédülésről, hányingerről és fejfájásról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az ezeket a tüneteket észlelő betegeknek azt kell javasolni, hogy a tünetek enyhüléséig ne vezessenek gépjárműveket és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a bőrkiütés (9,2%), hasmenés (3,9%), szédülés (3,9%), fejfájás (3,9%), hányinger (3,9%), fáradtság (2,0%) és hányás (2,0%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások táblázatos felsorolása az 1. táblázatban található. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem

állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Az ibalizumabbal összefüggő mellékhatások táblázatos összefoglalása

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	hyperszenzitivitás, immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma (lásd alább, és a 4.4 pontot)	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, fejfájás, paraesthesia	Gyakori
	tremor	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	kamrai extrasystolék, kóros elektrokardiogram	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	hypertonia, labilis hypertonia, orthostatikus hypotonia	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	diarrhoea, hányinger, hányás	Gyakori
	szájszárazság	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés**, dermatitis, bőrszárazság	Gyakori
	papula, pruritus, erythema nodosum	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	kimerültség	Gyakori
	melegségérzés	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	contusio	Nem gyakori

* A gyakoriságot a IIb. fázisú TMB-202 vizsgálatba (n = 113) és a III. fázisú TMB-301 vizsgálatba (n=40) bevont 153 vizsgálati alanytól származó 24 heti biztonságossági adatok, valamint a TMB-301-ből a TMB-311 kiterjesztett vizsgálatba bekerült 27 vizsgálati alany legalább 48 heti biztonságossági adatai alapján számolták ki.

**Magába foglalja a „bőrkiütés”, „erythemás bőrkiütés”, „generalizált bőrkiütés”, „maculosus bőrkiütés”, „maculo-papulosus bőrkiütés”, „viszkető bőrkiütés” és „papulosus exanthema” gyűjtőkielégzéseket.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Kiütés

A kiütés gyakori volt. A kiütések általában korán megjelentek (azaz az ibalizumab első adagját követő 1-3 héten belül), enyhe-közepes intenzitásúak voltak, és az ibalizumab alkalmazásának folytatása mellett 1-3 héten belül megszűntek. Kiütés esetén ajánlott a beteg monitorozása, és szükség esetén a tüneti kezelés megkezdése (pl. kortikoszteroidok és/vagy antihisztamin-készítmények).

A IIb. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban résztvevő 153 vizsgálati alany közül egy beteg tapasztalt erős (nem súlyos) bőrkiütést. Ennél a vizsgálati alanyánál 8 kiütéses mellékhatás jelentkezett, beleértve 1 maculáris bőrkiütést, 1 generalizált bőrkiütést, és 6, különböző időpontokban jelentkező maculo-papulosus bőrkiütést az ibalizumab-kezelés során. Nem történt ibalizumabbal kapcsolatos intézkedés válaszul ezekre az eseményekre.

Immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma (IRIS)

153 vizsgálati alany közül két betegnél alakult ki immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma (IRIS; lásd 4.4 pont), mely a multifocalis progresszív leukoencephalopathia (súlyos), illetve a Cryptococcalis bőrfertőzés (súlyos) exacerbációjaként nyilvánult meg. Mindkét vizsgálati alanyánál megszakították az ibalizumab-kezelést.

Hiperszenzitivitás

153 vizsgálati alany közül egynél számoltak be hiperszenzitivitásról (allergiás reakció) a 21. napon (azaz 7 nappal a 2. ibalizumab infúziót követően). Ennek következtében az ibalizumab-kezelést felfüggesztették.

Immunogenitás

A IIb. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban résztvevő mind a 153 személyt vizsgálták az ibalizumab elleni IgG antitestek jelenlétére a részvételük során. Csak egy vizsgálati alanyánál találtak ibalizumab

elleni antitesteket. A vizsgálati alanynál nem jelentkezett a pozitív immunogenitási eredményhez társuló mellékhatás. A vizsgálati alany további 1,5 évig kapott ibalizumab-kezelést, mielőtt nem kimutatható vírusterhelés mellett (<50 kópia/ml) önkéntes alapon le nem állította azt.

Laboratóriumi eltérések

3. fokozatú kreatininszint-emelkedés gyakran előfordult vesebetegségben szenvedő, vagy a vesebetegség kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél, és/vagy azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik egyidejűleg ismert nefrotoxikus gyógyszereket szedtek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az ibalizumab-túladagolás esetén nincs ismert antidotum. Túladagolás esetén a beteget bármilyen mellékhatás okozta panasz vagy tünet kialakulása miatt ajánlott megfigyelni, és megfelelő tüneti kezelésben részesíteni. Szükség esetén standard szupportív intézkedéseket kell alkalmazni, beleértve az élettani paraméterek monitorozását, valamint a beteg klinikai állapotának megfigyelését.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antirális szerek, egyéb antirális szerek. ATC-kód: J05AX23

Hatásmechanizmus

Az ibalizumab, egy 4. típusú immunglobulin G (IgG4) humanizált monoklonális antitest, a CD4 2-es domén vezérelt HIV-1 inhibitor. Az ibalizumab a CD4 2-es doménjéhez való kötődése, és a HIV-1 vírus részecskék gazdasejtekbe történő belépéséhez szükséges kapcsolódás utáni lépések megzavarása, valamint a sejt-sejt fúzió útján végbemenő vírusátvitel megakadályozása révén meggátolja, hogy a CD4⁺ T sejtek megfertőződjenek a HIV-1-gyel.

Az epitóp térképezési vizsgálatok azt mutatják, hogy az ibalizumab kötődik egy konformációs epitóphoz, amely elsősorban a CD4 receptor extracelluláris részének 2. doménjében található. Ez az epitóp a CD4 felületén az 1. doménban lévő, az MHC II. osztályú molekulák CD4 kötéséhez szükséges helyével szemben található, és ezért nem zavarja a CD4 mediálta immunfunkciókat.

Az ibalizumab a HIV-1 M csoportjának izolátumaival (A, B, C, D, E vagy O altípusok) szemben aktív. Ez aktív a jelenleg engedélyezett antiretrovirális gyógyszerekkel szemben rezisztens HIV-1 ellen is, valamint antiretrovirális aktivitást mutat az R5-tropikus, X4-tropikus és kettős tropikus HIV-1 ellen.

A fenotípusos és a genotípusos vizsgálatok eredményei nem tártak fel az ibalizumab és az antiretrovirális gyógyszerek bármely jóváhagyott osztálya közötti keresztrezisztenciára utaló bizonyítékot.

Rezisztencia

Az ibalizumabbal szembeni csökkent érzékenységet, amelyet a maximális százalékos gátlás (Maximum Percent Inhibition, MPI) csökkenése révén határoznak meg, a legtöbb virológiai eredménytelenséget tapasztaló személynél megfigyeltek, amelyhez a HIV-1 burokkódoló szekvenciájában genotípusos változások társulhatnak, ami a potenciális N-kapcsolt glikozilációs helyek (PNGS) elvesztéséhez vezet a gp120 V5 hurokjában. Rezisztencia kialakulása esetén nem várható az ibalizumab releváns fennmaradó hatása. Csökkent ibalizumab-érzékenységet állapítottak

meg azon betegek többségénél, akiknél a pivotális vizsgálatban a 24. hétig virológiai eredménytelenséget tapasztaltak.

Az ibalizummal szembeni érzékenység csökkenése nem módosítja az egyéb jóváhagyott szerekkel szembeni érzékenységet, és nem eredményez CD4-független vírusizolátum szelekciót.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

TMB-301 vizsgálat

A III. fázisú TMB-301 vizsgálat egy egykarú, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, amelyet 40, már előzőleg extenzív kezelésben részesült, multirezisztens HIV-1 vírussal rendelkező HIV-fertőzött vizsgálati alanyon végeztek el. Követelmény volt, hogy a vizsgálati alanyok vírusterhelése meghaladja az 1000 kópia/ml-t, és hogy dokumentált legyen náluk a három antiretrovirális gyógyszerosztályból legalább egy antiretrovirális szerrel szembeni, rezisztencia vizsgálatból kimutatott rezisztencia. Az alanyoknak legalább 6 hónapig tartó antiretrovirális szerekkel történő kezelésben kellett részesülniük, amely hatástalannak mutatkozik vagy a közelmúltban (azaz az elmúlt 8 hétben) hatástalannak bizonyult.

A vizsgálat három különálló időszakból állt:

- Kontroll időszak (0-tól 6. napig): A vizsgálati alanyokat vagy a jelenlegi sikertelen terápiájuk során monitorozták, vagy nem kaptak kezelést, ha az sikertelen volt és a szűrést megelőző 8 héten belül szakították meg a terápiát. Ez egy, a HIV-vírus alapterhelésének megállapítására szolgáló megfigyelési időszak volt.
- Funkcionális monoterápiás időszak (7.-től 13. napig): Minden vizsgálati alany 2000 mg-os ibalizumab feltöltő adagot kapott a 7. napon. A hatástalan antiretrovirális kezelésben részesülő betegek az ibalizumab feltöltő dózisa mellett továbbra is kapták a sikertelen kezelést. Ez az időszak az ibalizumab virológiai aktivitásának megállapítására szolgált.
- Fenntartó időszak (14. naptól a 25. hétig): A kezelési időszak 14. napján az elsődleges végpontra vonatkozóan értékelték a vírusterhelést, majd ezt követően a háttérkezelést úgy optimalizálták, hogy legalább egy olyan gyógyszert magába foglaljon, amelyre a vizsgálati alany vírusa érzékeny. Vizsgálati gyógyszer optimális háttérkezelés komponenseként való alkalmazása megengedett. A 21. naptól kezdődően kéthetente az ibalizumab 800 mg-os fenntartó adagját adták be a 25. hétig. Ez az időszak arra szolgált, hogy megállapítsák az ibalizumab vírus-suppressiójának biztonságosságát és tartósságát, ha azt optimális háttérkezelési renddel kombinációban alkalmazzák.

A TMB-301 vizsgálat alanyainak többsége férfi (85%), fehér bőrű (55%), valamint 23 és 65 év közötti volt (átlag [SD] életkor: 50,5 [11,0] év). A vizsgálat megkezdésekor a medián [Min - Max] vírusterhelés 35 350 [304 - 743 000] kópia/ml, a CD4⁺ T-sejtek medián száma pedig 73 [0 - 676] sejt/mm³ volt. Az alanyok már extenzív kezelésben részesültek: a résztvevők 53%-át 10 vagy több antiretrovirális szerrel kezelték a vizsgálatba való bevonást megelőzően; 98%-ukat nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal (NRTI), 98%-ukat proteáz inhibitorokkal (PI), 80%-ukat nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal (NNRTI), 78%-ukat integráz szál transzfer inhibitorokkal (INSTI), 30%-ukat gp41-re ható fúziógátlókkal, 20%-ukat pedig CCR5 ko-receptor antagonistákkal kezelték.

Az elsődleges hatásossági végpont a „funkcionális monoterápiás időszak” elejétől a végéig a $\geq 0,5 \log_{10}$ vírusterhelés csökkenést elérő személyek aránya volt a „kontrollidőszak” elejétől a végéig $\geq 0,5 \log_{10}$ csökkenést elérő alanyok arányához viszonyítva, a fent meghatározottak szerint. Az elsődleges végpontelemzés eredményeit az alábbi 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat A kontroll és funkcionális monoterápiás időszak végén $\geq 0,5 \log_{10}$ a vírusterhelés-csökkenést elérő személyek aránya

	$\geq 0,5 \log_{10}$-es vírusterhelés csökkenést elérő alanyok aránya N = 40	95%-os CI*
Kontrollidőszak vége	1/40 (3%)	0,06%, 13%
Funkcionális monoterápiás időszak vége	33/40 (83%)**	67%, 93%

* pontos 95%-os konfidencia intervallum

** A $p < 0,0001$ a kontroll és a funkcionális monoterápiás időszak végén $\geq 0,5 \log_{10}$ vírusterhelés csökkenést elérő személyek arányát összehasonlító McNemar teszten alapul.

A vizsgálati alanyok 55%-ának $\geq 1 \log_{10}$ vírusterhelés csökkenése volt, és a betegek 48%-ának $\geq 2 \log_{10}$ vírusterhelés csökkenése volt a 25. héten. A $CD4^+$ T-sejtek számának 62 sejt/mm^3 -es növekedését figyelték meg a kiindulási értékről a 25. hétig (Intent to Treat (ITT) elemzés). A 25. hét eredményeit a 3. táblázat mutatja. Azok a betegek, akiknél a kiindulási $CD4$ szám $< 50 \text{ sejt/mm}^3$ volt, kisebb valószínűséggel érték el a $< 200 \text{ HIV-1 RNS kópia/ml}$ (vagy $< 50 \text{ kópia/ml}$) értéket, mint a $> 50 \text{ sejt/mm}^3$ -rel rendelkező vizsgálati alanyok.

3. táblázat Virologiai válasz a 25. héten a kiindulási $CD4$ sejtszám, integráz inhibitor rezisztencia és az összesített érzékenységi pontszám (Overall Susceptibility Score, OSS) alapján * a TMB-301 vizsgálatra vonatkozóan

	A $< 50 \text{ HIV-1 RNS}$ kópia/ml-t (n/N) elérő személyek száma	A $< 200 \text{ HIV-1 RNS}$ kópia/ml-t (n/N) elérő személyek száma
Virologiai válasz	17/40 (43%)	20/40 (50%)
$CD4$ sejtek száma (sejt/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-RNS (kópia/ml)		
< 100 000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
$\geq 100 000$	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Rezisztencia		
INSTI rezisztenciával	11/27 (41%)	12/27 (44%)
INSTI rezisztencia nélkül	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%)

* Az OSS az egyes vizsgálati alanyok optimalizált háttérkezelésében (OBR) szereplő, teljes mértékben aktív gyógyszerek számát jelzi, mind a jelenlegi, mind a rendelkezésre álló korábban elvégzett rezisztencia vizsgálati eredmények alapján. A gyógyszerérzékenység mind genotípusos, mind fenotípusos vizsgálatok révén történő bizonyítása kötelező volt, amikor a vizsgálat technikailag mindkét módszerrel megvalósítható volt. Például a 2-es OSS azt jelzi, hogy a vizsgált HIV-1 izolátum teljes mértékben érzékeny volt az optimális háttérkezelésben szereplő két gyógyszerre.

TNX-355.03 vizsgálat

A TNX-355.03 vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, többszöri dózissú, 3 karú biztonságossági és hatásossági vizsgálat volt, amelyet 82, HIV-1 fertőzésben szenvedő alanyon végeztek el, akiknél a magas aktivitású antiretrovirális kezelés az adott pillanatban

sikertelennek mutakozó vagy korábban sikertelen volt. Minden vizsgálati alany optimális háttérkezelést, valamint a következő kezelések egyikét kapta: váltakozva 15 mg/kg ibalizumab és placebo intravénás (iv.) infúziók, az első 9 adag esetén hetente (a 8. heti vizitig), majd 15 mg/kg ibalizumab iv. infúziók 2 hetente (A kar); 10 mg/kg ibalizumab iv. infúziók, az első 9 adag esetében hetente (a 8. heti vizitig), majd 10 mg/kg ibalizumab iv. infúziók 2 hetente (B kar); vagy hetente egy placebo iv. infúzió az első 9 adag esetében (a 8. heti vizitig), majd placebo iv. infúziók 2 hetente (placebocar). Mindhárom kar betegek részesültek optimalizált háttérkezelésben is. A 16. héten a placebocar azon betegek, akiknél virológiai eredménytelenséget tapasztaltak, lehetőséget kaptak arra, hogy kéthetente 15 mg/kg nyílt ibalizumab-kezelést kapjanak és/vagy egy új optimális háttérkezelésre váltsanak. Az A és B kar azon betegeinek, akiknél virológiai eredménytelenséget tapasztaltak, lehetőségük volt új optimalizált háttérkezelésre váltani.

A 2. héten az átlagos vírusterhelés csökkenés $0,87 \log_{10}$ kópia/ml volt az A karon; $1,15 \log_{10}$ kópia/ml a B karon; és $0,38 \log_{10}$ kópia/ml a placebokaron ($p=0,003$ az A karhoz viszonyítva, $p<0,001$ a B karhoz viszonyítva).

A 16. hétre, azaz a placebokaron lévő betegek 2 hetente beadott 15 mg/kg ibalizumab adagra és/vagy a minden beteg számára optimális háttérkezelésre való váltásának lehetősége előtt, az átlagos vírusterhelés csökkenés $1,07 \log_{10}$ kópia/ml volt az A karon, $1,33 \log_{10}$ kópia/ml volt a B karon, és $0,26 \log_{10}$ kópia/ml volt a placebokaron ($p=0,002$ az A karral összehasonlítva, $p<0,001$ a B karral összehasonlítva).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a HIV-1 fertőzés kezelése tekintetében a Trogarzo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az ajánlott kezelési sémát követően (egy egyszeri 2000 mg-os feltöltő adag, amelyet kéthetenként adott 800 mg-os fenntartó adag követ), az ibalizumab koncentrációja az első 800 mg-os fenntartó adag után elérte az egyensúlyi szintet, miközben a legalacsonyabb plazmakoncentráció átlagértéke $30 \mu\text{g/ml}$ felett volt az adagolási intervallum alatt. A maximális szérumkoncentráció eléréséhez szükséges medián idő ($T_{\max}$) a 2000 mg esetében 1 óra, a 800 mg esetében pedig 10 perc volt. Az ibalizumabot intravénás infúzió formájában adják be. Definíció szerint a biohasznosulása 100%.

Eloszlás

Az elvégzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján az ibalizumab megoszlási térfogata megközelítőleg 4,8 l, amely a vaszkuláris térrel összevethető mennyiség.

Biotranszformáció

Nem végeztek specifikus anyagcsere-vizsgálatokat, mert az ibalizumab egy fehérje. Az ibalizumab várhatóan kis peptidre és különálló aminosavakra bomlik le.

Elimináció

10 mg/kg, illetve 25 mg/kg ibalizumab egyszeri adagjának alkalmazását követően a clearance $0,5\text{--}0,36 \text{ ml/óra/kg}$, az eliminációs felezési idő pedig sorrendben 37,8, illetve 64,1 óra. Az elimináció koncentrációfüggő és nem lineáris.

Linearitás/nem-linearitás

A monoterápiában alkalmazott ibalizumab a 0,3 – 25 mg/kg dózistartományban nem-lineáris farmakokinetikát mutat. Az ibalizumab alkalmazását követően, a klinikailag releváns 800 mg – 2000 mg dózistartományban, a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) dózisarányosan növekedett, míg a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) a dózisarányosnál nagyobb mértékben növekedett. Az ilyen nem lineáris hatások a clearance-ben gyakoriak a sejtfelszíni molekulákat, mint például a CD4-et célzó monoklonális antitestek esetében. Ez a viselkedés a telítődő (kapacitás-korlátozott) eliminációs kinetikára jellemző.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzést végeztek a kiválasztott kovariánsoknak (kor, testtömeg, nem, kiindulási CD4⁺ sejtszám) az ibalizumab farmakokinetikájára esetlegesen kifejtett hatásainak feltárása céljából. Az eredmények arra utalnak, hogy az ibalizumab koncentrációja csökken a testtömeg növekedésével. A testtömegtartomány nagyon szűk volt a populáció farmakokinetikai modelljében, és így a testtömeg hatása nem becsülhető meg pontosan. A testtömegeltérés azonban valószínűleg nem befolyásolja a virológiai kimenetelt, és nem indokolja a dózis módosítását.

Veseelégtelenség

Nem végeztek formális vizsgálatot a veseelégtelenség ibalizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban. A veseelégtelenség várhatóan nem befolyásolja az ibalizumab farmakokinetikáját.

Májelégtelenség

Nem végeztek formális vizsgálatot a májelégtelenség ibalizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban. A májelégtelenség várhatóan nem befolyásolja az ibalizumab farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

Az ibalizumab farmakokinetikáját nem vizsgálták gyermekekben.

Idősek

Az ibalizumab farmakokinetikai adatai a geriátriai betegekben (65 éves kor felett) korlátozottak (n = 5). Az eredmények hasonlóak a felnőtt populációban tapasztaltakhoz (legalább 18-65 évesek), azonban nem lehet egyértelmű következtetéseket levonni.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hágyományos *in vitro* és *in vivo* biztonságossági vizsgálatokon alapuló, nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

A pre- és postnatális fejlődési vizsgálatokat cynomolgus majmokon végezték. Az ibalizumabot vemhes nőstényeknek adták be 110 mg/ttkg heti adagban a vemhesség 20-22. napjától az ellésig (körülbelül 22 adag/állat). Azért ezt az adagot adták be, mivel ez legalább 10-szerese a 800 mg-os kétfelhő alkalmazott dózisa vonatkozó becsült szabad klinikai AUC-nek és C_{max} -nak. Az ellést követő 180 ± 2 napon történő kiértékelés igazolta, hogy az ibalizumabot a vemhes majmok és utódaik

általában jól tolerálták. 110 mg/kg (észlelhető mellékhatást még nem okozó szint; no observed adverse effect level, NOAEL) mellett nem tapasztaltak ibalizumabbal kapcsolatos mellékhatást (maternális, foetális vagy újszülött korban). Habár a kezelt nőstények utódjaiban lévő CD4+ sejtek a kontrollhoz képest a születést követő 14-91. napig átmenetileg szupresszáltak voltak, azonban a utódok immunkompetenciájára vonatkozóan nem jelentkezett további hatás. Ennek a hatásnak a humán terhességre és a szoptatásra vonatkozó jelentősége továbbra is ismeretlen. Ezen vizsgálat feltételei mellett az észlelhető mellékhatást még nem okozó szint (NOAEL) a fejlődésre gyakorolt hatások tekintetében 110 mg/kg volt.

Genotoxicitás, karcinogenitási potenciál

Genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Nátrium-klorid
Poliszorbát 80
Hisztidin
Sósav (pH-beállításhoz)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év

Hígított oldat

Amennyiben nem adják be azonnal, a hígított ibalizumab oldat 25 °C alatt legfeljebb 4 óráig, illetve hűtőben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 óráig tárolható. Amennyiben le van hűtve, hagyni kell, hogy a hígított ibalizumab oldat szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) álljon a beadást megelőzően legalább 30 percig, de legfeljebb 4 órán keresztül.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszer injekciós üvege a külső dobozban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2 ml-es injekciós üveg (I. típusú boroszilikát üveg) dugóval (butil gumi) és egy rollnizott alumínium kupakkal lezárva.

Egy doboz 2 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gyógyszert az alkalmazás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e szemcséket vagy elszíneződést. A nem hígított ibalizumabot tartalmazó injekciós üvegeket, illetve a hígított ibalizumabot tartalmazó infúziós zsákokat ki kell dobni, ha az oldat zavaros, ha határozott elszíneződést mutat, vagy ha abban idegen szemcsés anyag van.

Az ibalizumabot intravénásan (iv.) alkalmazzák, megfelelő számú injekciós üveg 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatban való hígítását követően. A 2000 mg-os feltöltő adag és a 800 mg-os fenntartó adagok elkészítéséhez szükséges megfelelő mennyiségű injekciós üvegek számához lásd az alábbi 4. táblázatot.

4. táblázat Az ajánlott ibalizumab adag és az injekciós üvegek száma alkalmazásonként

Ibalizumab adag	Ibalizumab injekciós üvegek (Teljes leszívandó mennyiség)
2000 mg-os feltöltő adag	10 injekciós üveg (13,3 ml)
800 mg-os fenntartó adag	4 injekciós üveg (5,32 ml)

Az ibalizumab oldatos infúzióhoz való koncentrátumot egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aseptikus technikával az alábbiak szerint:

- Távolítsa el az injekciós üvegről a lepattintható kupakot, és törölje le alkoholos törlővel.
- Szúrja be a fecskendő steril tűjét a dugó közepén keresztül az injekciós üvegbe, és minden injekciós üvegből szívjon le 1,33 ml-t (MEGJEJYZÉS: egy kis reziduális mennyiség maradhat az injekciós üvegben, a fel nem használt részt meg kell semmisíteni), és vigye át egy 250 ml-es, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba. Más intravénás hígítószerket nem szabad az ibalizumab infúziós oldat elkészítéséhez használni.
- Hígítást követően az ibalizumab oldatot azonnal be kell adni.
- A részben használt injekciós üvegeket, vagy az üres ibalizumab injekciós üvegeket, illetve a hígított ibalizumab oldat bármely fel nem használt részét az helyi előírások szerint meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1359/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. szeptember 26

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. **A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. **A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új

információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejarat napja
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (Post-authorisation efficacy study – PAES): A más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinált ibalizumab hatásosságának további jellemzése érdekében, olyan multirezisztens HIV-1 fertőzött felnőttek kezelésére vonatkozóan, akik részére másként nem lehet egy szupresszív antivirális kezelési sémát kialakítani, a forgalombahozatali engedély jogosultjának egy, a terméknyilvántartási adatokon alapuló vizsgálatot kell végeznie, és annak eredményeit be kell nyújtania. Ezt a vizsgálatot a megállapodás szerinti protokollnak megfelelően kell végrehajtani.	Végleges jelentés benyújtása: 2026. október 31.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ (tartalma 2 db 200 mg-os injekciós üveg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trogarzo 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ibalizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg ibalizumabot tartalmaz injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharóz
Nátrium-klorid
Poliszorbát 80
Hisztidin
Sósav
Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.
2 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszer injekciós üvege a külső dobozában tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1359/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Trogarzo 200 mg steril koncentrátum
ibalizumab
IV

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Trogarzo 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz ibalizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trogarzo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trogarzo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Trogarzo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trogarzo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Trogarzo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Trogarzo?

A Trogarzo hatóanyaga az ibalizumab. Ez egy „monoklonális antitest”-nek nevezett olyan fehérjetípus, amely kötődni képes egy specifikus célponthoz a szervezetben. Ez a gyógyszerek „antiretrovirális szerek” nevű csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Trogarzo?

A Trogarzo-t olyan felnőttek HIV-fertőzésének kezelésére alkalmazzák, akik korábban számos HIV-kezelésre nem reagáltak.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek a Trogarzo-t, hogy segítse kontroll alatt tartani a HIV-fertőzését.

A Trogarzo-t más gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák:

más „antiretrovirális szereknek” nevezett HIV gyógyszerekkel együtt fogják alkalmazni.

Hogyan fejti ki hatását a Trogarzo?

A HIV-vírus az Ön vérében található, úgynevezett „CD4” vagy „T-sejteket” fertőzi meg. A Trogarzo a CD4 receptorokhoz kapcsolódik, és gátolja a HIV vérsejtekbe való bejutását és azok megfertőzését. Ez csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusszámot az Ön szervezetében, és segít a szervezetének, hogy megnövelje a vérében lévő CD4 sejtek számát. A CD4 sejtek olyan fehérvérsejtek, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy segítsék az Ön szervezetét a fertőzések leküzdésében.

2. Tudnivalók a Trogarzo alkalmazása előtt

Nem kaphat Trogarzo-t:

- ha allergiás az ibalizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben nem biztos ebben, a Trogarzo beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Figyeljen oda a mellékhatásokra

A Trogarzo súlyos mellékhatásokat okozhat, amelyekről azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- **új fertőzés jelei** (az úgynevezett „immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma”)

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél ilyen jelek jelentkeznek (további információkért lásd a „Súlyos mellékhatások” című részt a 4. pontban).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. Ez azért van így, mert a Trogarzo-t nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Trogarzo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha fennáll Önnél a teherbe esés lehetősége a Trogarzo alkalmazása alatt, a terhesség megelőzése érdekében megbízható mechanikus fogamzásgátlást (pl. óvszert) is kell használnia az egyéb fogamzásgátlási módszerek, így az orális (tabletta) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlók (pl. implantátumok, injekciók) mellett.

Szoptatás

A szoptatás **nem** javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Nem ismert, hogy a Trogarzo átjut-e az anyatejbe.

Ha Ön szoptat, vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Trogarzo beadása után ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha nem érzi jól magát. A fejfájás, szédülés, hányinger (émelygés), illetve fáradtság a Trogarzo gyakori mellékhatásai, és ezek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Trogarzo nátriumtartalma alacsony.

A Trogarzo kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kapja a Trogarzo-t?

A Trogarzo-t tapasztalt orvos vagy nővér felügyelete alatt adják be Önnél.

A Trogarzo-t egyéb „antiretrovirális szerek”-nek nevezett gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

Mennyi Trogarzo-t fog kapni?

A Trogarzo ajánlott adagja:

- egy egyszeri 2000 mg-os adag az első alkalommal
- amelyet 2 hetente egy 800 mg-os fenntartó adag követ.

A Trogarzo-t használat előtt egy nátrium-klorid oldatot (sóoldat) tartalmazó infúziós zsákba juttatják.

A szükséges adag előállításához egynél több Trogarzo injekciós üvegre lesz szükség.

Hogyan fogja kapni a Trogarzo-t?

Az infúziót egy vénába adják be 15-30 perc alatt. Kezelőorvosa vagy egy nővér megfigyelés alatt fogja Önt tartani a Trogarzo infúzió alkalmazása során, és egy bizonyos ideig az infúziót követően.

Ha kihagyott egy adag Trogarzo-t

- Nagyon fontos, hogy a kezelőorvosa utasításainak megfelelően 2 hetente beadják Önnek a Trogarzo-t.
- Kezelőorvosával való előzetes megbeszélés nélkül ne változtassa meg a Trogarzo infúziói vagy bármely egyéb antiretrovirális gyógyszere adagolási rendjét.
- Ha kihagy egy alkalmat, haladéktalanul kérdezze meg kezelőorvosát, mikorra ütemezi a következő adagot.

Ha abbahagyja a Trogarzo alkalmazását

Mindaddig folytassa a Trogarzo infúziókat, amíg kezelőorvosa le nem állítja a kezelést. Ha abbahagyja, és ezáltal a kezelése nem folyamatos, a vérében lévő HIV szintje emelkedni kezdhet. Ez kevésbé valószínű, ha rendszeresen, megszakítás nélkül kapja a Trogarzo-t.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél a következő súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik:

- Új fertőzés jelei, az immunrendszerben bekövetkezett változások előfordulhatnak, ha HIV-ellenes gyógyszerek használatába kezd. Az immunrendszere erősebbé válhat, és lehetséges, hogy küzdeni kezd a szervezetében már régóta jelen lévő rejtett fertőzések ellen (ezt „immunrekonstitúciós gyulladásos szindrómának” nevezik). A Trogarzo beadását követően figyeljen az új fertőzési tünetekre; ezek személyenként eltérőek lehetnek, attól függően, hogy milyen típusú a fertőzés, ami rejtve volt. Ezek között lehet láz, fejfájás, légzési nehézség, gyomorfájás, köhögés és nyirokcsomóduzzanat (csomók és dudorok a testen, nyakán, hónaljban vagy ágyéktájon).
- Allergiás reakció (türelékenység).

További mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- bőrkiütés
- hasmenés
- hányinger vagy hányás
- szédülés
- fejfájás
- kimerültség
- bőrszárazság

- dermatitisz – egyfajta száraz, viszkető bőrrel járó ekcéma
- fájdalom és zsibbadás a kézben, lábfejen vagy lábben

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- remegés
- állóhelyzetbe emelkedéskor jelentkező szédülékenység, ájulás vagy kábultság
- szájszárazság
- melegségérzés
- foltok vagy duzzanatok
- viszkető bőr vagy bőrsérülés
- véraláfutás
- rendellenes szívverés
- magas vérnyomás vagy a vérnyomás gyakori változása

A vizsgálatok során a következőket figyelték meg:

- a szív elektromos aktivitása vizsgálatának (elektrokardiogram) kóros eredményei

Ha a fenti mellékhatások közül bármelyiket észleli, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Trogarzo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Trogarzo?

- A készítmény hatóanyaga az ibalizumab.
- Egy injekciós üveg 200 mg ibalizumabot tartalmaz 1,33 ml oldatban.
- A többi segédanyag a szacharóz, nátrium-klorid (lásd a 2. pontot. „A Trogarzo nátrium tartalma alacsony”), poliszorbát 80, hisztidin, sósav, injekcióhoz való víz.

Milyen a Trogarzo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Trogarzo színtelen vagy halványsárga, tiszta vagy enyhén opálos koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum), mely látható részecskéktől mentes.

Kiszerezése 2 injekciós üveg dobozonként.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A hígított ibalizumab oldatot egészségügyi szakembernek kell beadnia.

Az ibalizumabot intravénás (iv.) infúzió formájában kell beadni. Az ibalizumabot nem szabad intravénás injekció, ill. bólus formájában beadni.

Az első infúzió (telítő adag) alkalmazási időtartamának legalább 30 percnél kell lennie. Amennyiben nem jelentkeztek az infúzióval kapcsolatos mellékhatások, a további infúziók (fenntartó adagok) időtartama legfeljebb 15 percre csökkenthető.

Az infúzió beadása után 30 ml injekcióhoz való 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal öblítést kell végezni.

Az ibalizumab alkalmazása közben és annak befejezését követően 1 órán keresztül minden beteget megfigyelés alatt kell tartani, legalább az első infúzió alkalmával. Ha valamilyen reakció lép fel, az infúziót le kell állítani és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. Profilaktikus gyógyszerek alkalmazása nem indokolt minden infúzió előtt. Amennyiben a beteg nem észlel az infúzióval összefüggő mellékhatást, az infúzió utáni megfigyelési idő ezt követően lecsökkenthető 15 percre.

Az ibalizumab alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasítások

Az ibalizumabot intravénásan (iv.) alkalmazzák, megfelelő számú injekciós üveg 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatban való hígítását követően. A 2000 mg-os feltöltő adag és a

800 mg-os fenntartó adagok elkészítéséhez szükséges megfelelő mennyiségű injekciós üvegek számához lásd az alábbi táblázatot.

Az ajánlott ibalizumab adag és az injekciós üvegek száma alkalmazásonként

Ibalizumab adag	Ibalizumab injekciós üvegek (teljes leszívandó mennyiség)
2000 mg-os feltöltő adag	10 injekciós üveg (13,3 ml)
800 mg-os fenntartó adag	4 injekciós üveg (5,32 ml)

Az ibalizumab oldatos infúzióhoz való koncentrátumot egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aseptikus technikával az alábbiak szerint:

- Távolítsa el az injekciós üvegről a lepattintható kupakot, és törölje le alkoholos törlővel.
- Szúrja be a fecskendő steril tűjét a dugó közepén keresztül az injekciós üvegbe, és minden injekciós üvegből szívjon le 1,33 ml-t (MEGJEGYZÉS: egy kis reziduális mennyiség maradhat az injekciós üvegben, a fel nem használt részt meg kell semmisíteni), és vigye át egy 250 ml-es, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba. Más intravénás hígítószerket nem szabad az ibalizumab infúziós oldat elkészítéséhez használni.
- Hígítást követően az ibalizumab oldatot azonnal be kell adni.
- A részben használt injekciós üvegeket, vagy az üres ibalizumab injekciós üvegeket, illetve a hígított ibalizumab oldat bármely fel nem használt részét az helyi előírások szerint meg kell semmisíteni.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy a gyógyszer nem tartalmaz-e szemcséket vagy nem színeződött-e el. A nem hígított ibalizumabot tartalmazó injekciós üvegeket, illetve a hígított ibalizumabot tartalmazó infúziós zsákot ki kell dobni, ha az oldat zavaros, ha határozott elszíneződést mutat, vagy ha abban idegen szemcsés anyag van.