

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trogarzo 200 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone (1,33 ml tirpalo) yra 200 mg ibalizumabo.

Ibalizumabas gaminamas naudojant nesekretuojančias pelių mielomos (angl. NS0) ląsteles rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Bespalvis arba gelsvas, skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis vandeningas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Trogarzo derinyje su kitu (-ais) antiretrovirusiniu (-iais) vaistiniu (-ais) preparatu (-ais) yra skirtas gydyti daugeliui vaistinių preparatų atsparių 1 tipo žmogaus imunodeficitą virusu (ŽIV-1) užsikrėtusius suaugusiuosius, kuriems negalima skirti kitaip sudaryto supresinio antivirusinio gydymo režimo (žr. 5.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama ibalizumabo dozė – vienkartinė 2 000 mg įsotinamoji dozė, kurią suleidus kas 2 savaites leidžiama palaikomoji 800 mg dozė.

Gydymą taikančiam gydytojui nustačius, kad virusinio krūvio mažinimo požiūriu gydymas ibalizumabu pacientui neteikia jokios papildomos klinikinės naudos, turi būti apgalvotas gydymo šiuo vaistiniu preparatu nutraukimas (žr. 5.1 skyrių).

Praleista dozė

Tris ar daugiau dienų pagal numatytą dozavimo režimą pavėlavus suleisti palaikomąją ibalizumabo dozę (800 mg), pacientui reikia kuo greičiau suleisti įsotinamąją (2 000 mg) vaistinio preparato dozę. Tada reikia vėl pradėti kas 2 savaites leisti palaikomąją (800 mg) vaistinio preparato dozę.

Senyvi pacientai

Ibalizumabo saugumas ir veiksmingumas geriatriniais (≥ 65 metų amžiaus) pacientams neištirti.

Vaikų populiacija

Ibalizumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams neištirti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Praskiestą ibalizumabo tirpalą pacientui į veną turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

Ibalizumabas turi būti vartojamas intraveninės infuzijos būdu. Ibalizumabo negalima greitai suleisti į veną (vartoti intraveninio boliuso būdu).

Pirmoji infuzija (kai leidžiama įsotinamoji dozė) turi trukti ne mažiau kaip 30 minučių. Nepasireiškus nė vienai su infuzija susijusiai nepageidaujamai reakcijai, tolesnių infuzijų (kai leidžiamos palaikomosios dozės) trukmę galima sumažinti iki ne mažiau kaip 15 minučių.

Užbaigus infuziją, kateterį reikia praplauti 30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekciniu tirpalu.

Atliekant ibalizumabo infuziją, bent pirmą kartą, visus pacientus būtina stebėti visos procedūros metu ir dar valandą po jos. Pasireiškus reakcijai, infuziją reikia nutraukti ir taikyti tinkamas gydymo priemones. Prieš kiekvieną infuziją taikyti profilaktinį gydymą nėra pagrindo. Jei pacientui nepasireiškia su infuzija susijusių nepageidaujamų reakcijų, stebėjimo po infuzijos laiką galima sutrumpinti iki 15 minučių.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas (IAUS)

ŽIV infekuotiems pacientams, kurių imuninė sistema pradedant sudėtinę antiretrovirusinę terapiją (sART) yra labai susilpnėjusi, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukėlusius arba likutinius oportunistinius patogenus, kuri gali sukelti rimtą klinikinę būklę arba simptomų pasunkėjimą. Paprastai tokios reakcijos pasireiškia per pirmas kelias savaites ar mėnesius nuo sART pradžios. Tokių klinikinių būklių pavyzdžiai – citomegalo viruso sukeltas retinitas, išplitusios ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* sukelta pneumonija. Pasireiškusius uždegiminius simptomus reikia įvertinti ir, esant būtinybei, paskirti atitinkamą gydymą. IAUS buvo nustatytas dviem iš 153 tiriamųjų, kurie buvo gydomi ibalizumabu atliekant 2b ir 3 fazių klinikinius tyrimus (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje įsotinamojoje 2 000 mg arba palaikomojoje 800 mg ibalizumabo dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į ibalizumabo veikimo mechanizmą ir nuo taikinio priklausomą dispoziciją, manoma, kad farmakokinetiškai ibalizumabas nesąveikauja su kitais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterims rekomenduojama gydymo laikotarpiu naudoti veiksmingą apsisaugojimo nuo nėštumo priemonę.

Nėštumas

Duomenų apie ibalizumabo vartojimą nėštumo metu nėra.

Atlikta nepakankamai toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais (žr. 5.3 skyrių).

Žinoma, kad žmogaus imunoglobulinas (IgG) prasiskverbia pro placentos barjerą. Ibalizumabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar ibalizumabas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Žinoma, kad žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną pirmomis dienomis po gimdymo ir netrukus jo kiekis sumažėja iki nedidelės koncentracijos, todėl šiuo trumpu laikotarpiu negalima atmesti rizikos žindomiems kūdikiams ir ibalizumabo negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie ibalizumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ibalizumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydymo ibalizumabu laikotarpiu pacientams nustatytas galvos svaigimas, pykinimas, nuovargis ir galvos skausmas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia šie simptomai, reikia patarti atsargiai vairuoti arba valdyti mechanizmus, kol simptomai išnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo išbėrimas (9,2 proc.), viduriavimas (3,9 proc.), galvos svaigimas (3,9 proc.), galvos skausmas (3,9 proc.), pykinimas (3,9 proc.), nuovargis (2 proc.) ir vėmimas (2 proc.).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Lentelės forma išdėstytas nepageidaujamas reakcijų sąrašas pateiktas 1 lentelėje. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas

(negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

1 lentelė. Lentelės forma pateiktas su ibalizumabu siejamų nepageidaujamų reakcijų apibendrinimas.

Sisteminė organų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnumas*
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas (žr. toliau ir 4.4 skyrių)	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija	Dažnas
	Tremoras	Nedažnas
Širdies veiklos sutrikimai	Skilvelių ekstrasistolės, elektrokardiogramos rodiklių nukrypimai nuo normos	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija, labili hipertenzija, ortostatinė hipotenzija	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas	Dažnas
	Džiūstanti burna	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas**, dermatitas, odos išsausėjimas	Dažnas
	Papulės, pruritas, mazginė eritema	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Dažnas
	Karščio pojūtis visame kūne	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Kontūzija	Nedažnas

* Dažnumas apskaičiuotas remiantis 153 tiriamųjų, dalyvavusių 2b fazės tyrime TMB-202 (n = 113) ir 3 fazės tyrime TMB-301 (n=40), 24 savaitių saugumo duomenimis ir 27 tiriamųjų, dalyvavusių tyrime TMB-301, kuris vėliau paverstas išplėstinės prieigos tyrimu TMB-311, ne mažiau kaip 48 savaitių saugumo duomenimis.

**Apima sujungtus terminus „išbėrimas“, „eriteminis išbėrimas“, „generalizuotas išbėrimas“, „makulinis išbėrimas“, „makulopapulinis išbėrimas“, „niežintis išbėrimas“ ir „papulinis išbėrimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Išbėrimas

Išbėrimas buvo dažna nepageidaujama reakcija. Dažniausiai pacientus pradėdavo berti ankstyvame etape (t. y. per pirmas tris savaites po pirmos ibalizumabo dozės suleidimo), išbėrimas būdavo lengvas arba vidutinio sunkumo ir, tęsiant gydymą ibalizumabu, praeidavo per 1–3 savaites. Atsiradus išbėrimui, rekomenduojama stebėti pacientą ir prireikus paskirti simptominių gydymą (pvz., kortikosteroidais ir [arba]) antihistamininiais vaistinėmis preparatais).

Iš 153 tiriamųjų, kurie dalyvavo 2b ir 3 fazių klinikiniuose tyrimuose, vienam tiriamajam pasireiškė sunkus išbėrimas (nepavojinga nepageidaujama reakcija). Gydymo ibalizumabu laikotarpiu šį tiriamąjį išbėrė 8 kartus – 1 kartą pasireiškė makulinis išbėrimas, 1 kartą – generalizuotas ir 6 kartus – makulopapulinis išbėrimas. Dėl šių reiškinių nebuvo imtasi jokių veiksmų dėl ibalizumabo vartojimo.

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas (IAUS)

Dviem tiriamiesiems iš 153 išsivystė imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas (IAUS; žr. 4.4 skyrių), kuris pasireiškė kaip progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos paūmėjimas (sunki nepageidaujama reakcija) ir kaip kriptokokinės odos infekcijos paūmėjimas (sunki nepageidaujama reakcija). Abiejų tiriamųjų gydymas ibalizumabu buvo nutrauktas.

Padidėjęs jautrumas

21-ą dieną (t. y. praėjus 7 dienoms po antros ibalizumabo infuzijos) vienam tiriamajam iš 153 nustatytas padidėjęs jautrumas (pasireiškė alerginė reakcija). Dėl to gydymas ibalizumabu buvo nutrauktas.

Imunogeniškumas

Visiems 153 tiriamiesiems, kurie dalyvavo 2b ir 3 fazių klinikiniuose tyrimuose, visą dalyvavimo juose laikotarpį buvo atliekami tyrimai dėl antikūnų prieš ibalizumabą IgG susidarymo. Tik vieno

tiriamą kraują rasta antikūnų prieš ibalizumabą. Šiam tiriamajam nepasireiškė nė viena su teigiamu imunogeniškumo tyrimo rezultatu siejama nepageidaujama reakcija. Dar 1,5 metų jam buvo taikomas gydymas ibalizumabu, vėliau gydymas šiuo vaistiniu preparatu buvo nutrauktas savo noru, nustačius, kad virusų krūvis yra mažesnis už tą, kurį įmanoma nustatyti (<50 kopijų/ml).

Laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos

Tiriamiesiems, kuriems diagnozuota pagrindinė inkstų liga, nustatyti inkstų ligos rizikos veiksniai ir (arba) kurie tuo pat metu vartojo nefrotoksiškų vaistinių preparatų, dažnai buvo nustatomas 3 laipsnio kreatinino koncentracijos padidėjimas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio perdozavus ibalizumabo nėra. Perdozavus ibalizumabo rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškia kokie nors nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai, ir skirti atitinkamą simptominių gydymą. Pagal poreikį reikėtų imtis standartinių pagalbinių priemonių, įskaitant paciento gyvybinių požymių ir klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai. ATC kodas – J05AX23.

Veikimo mechanizmas

Ibalizumabas, humanizuotas monokloninis 4 tipo imunoglobulino G (IgG4) antikūnas, yra į CD4 2 domeną nukreiptas ŽIV-1 inhibitorius. Ibalizumabas neleidžia ŽIV-1 užkrėsti CD4⁺ T ląstelių, jungdamasis prie CD4 2 domeno ir sutrikdydamas po prisijungimo vykstančius procesus, kurie yra būtini tam, kad ŽIV-1 viruso dalelės patektų į ląsteles šeimininkes, bei užkirsdamas kelią virusų perdavimui, kuris įvyksta ląstelėms susiliejant.

Epitopų vietos nustatymo tyrimų duomenimis, ibalizumabas jungiasi prie konformacinio epitopo, esančio daugiausia CD4 receptoriaus ekstraceliulinės dalies 2 domene. Šis epitopas yra CD4 paviršiuje, priešais tą 1 domeno vietą, kuri būtina tam, kad CD4 galėtų prisijungti audinių suderinamumo komplekso (angl. MHC) II klasės molekules, todėl nesutrikdo CD4 tarpininkaujamų imuninės sistemos funkcijų.

Ibalizumabas veikia ŽIV-1 M grupės izoliatus (A, B, C, D, E arba O potipius). Ši veiklioji medžiaga taip pat veikia ŽIV-1, kuris yra atsparus šiuo metu patvirtintiems antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams, ir turi antiretrovirusinį poveikį R5 tropiškam, X4 tropiškam ir dvejopo tropiškumo ŽIV-1.

Atlikus fenotipo ir genotipo tyrimus, nenustatyta jokių ibalizumabo ir kitų patvirtintų klasių antiretrovirusinių vaistinių preparatų klasių kryžminio atsparumo įrodymų.

Atsparumas

Sumažėjęs jautrumas ibalizumabui, kuris apibrėžiamas kaip maksimalaus procentinio slopinimo (angl. *maximal percent inhibition*, MPI) sumažėjimas, nustatytas daugumai tiriamųjų, kuriems nepavyko sukelti virusologinio atsako, ir gali būti susijęs su genotipo pakitimais ŽIV-1 apvalkalo kodavimo sekoje, dėl kurių apvalkalo glikoproteino gp120 V5 kilpoje nebelieka galimų N jungties glikozilinimo vietų. Manoma, kad išsivysčius atsparumui, liekamasis ibalizumabo poveikis yra nereikšmingas. Sumažėjęs jautrumas ibalizumabui buvo nustatytas daugumai pacientų, kuriems iki pagrindinio tyrimo 24-os savaitės nepavyko pasiekti virusologinio atsako.

Sumažėjęs jautrumas ibalizumabui nekeičia jautrumo kitoms patvirtintoms medžiagoms ir nesukelia nuo CD4 nepriklausomų virusų izoliatų selekcijos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas TMB-301

3 fazės tyrimas TMB-301 buvo vienos atšakos daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo daug įvairių vaistinių preparatų gydytų (angl. *heavily treatment experienced*) ŽIV 40 infekuotų tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas daugeliui vaistinių preparatų atsparus ŽIV-1. Virusinis krūvis tiriamųjų kraujyje turėjo būti didesnis nei 1 000 kopijų/ml ir jiems turėjo būti atsparumo bandymais nustatytas dokumentais patvirtintas atsparumas bent vienam antiretrovirusiniam vaistiniui iš trijų antiretrovirusinių vaistinių preparatų klasių. Tiriamieji turėjo būti gydyti antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais bent 6 mėnesius ir jiems taikomas toks gydymas turėjo būti neveiksmingas arba jiems turėjo būti neseniai (t. y. per pastarąsias 8 savaites) nutrauktas neveiksmingas gydymas.

Tyrimas buvo suskirstytas į tris atskirus laikotarpius.

- Kontrolinis laikotarpis (nuo 0 dienos iki 6-os dienos) Buvo stebima tiriamųjų būklė jiems taikant tuo metu neveiksmingą gydymą arba jiems nebuvo taikoma jokie gydymo, jeigu jų gydymas tapo neveiksmingas ir buvo nutrauktas likus ne daugiau kaip 8 savaitėms iki atrankos. Tai buvo stebimasis laikotarpis, skirtas nustatyti pradinį ŽIV virusinį krūvį.
- Funkcinės monoterapijos laikotarpis (nuo 7-os dienos iki 13-os dienos) 7-ą dieną visiems tiriamiesiems į veną suleista įsotinamoji 2 000 mg ibalizumabo dozė. Tiriamiesiems, kuriems taikomas antiretrovirusinio gydymo (ARG) režimas buvo neveiksmingas, toliau buvo taikomas jiems paskirtas neveiksmingas režimas ir kartu suleista įsotinamoji ibalizumabo dozė. Šis laikotarpis buvo skirtas nustatyti virusologinį ibalizumabo aktyvumą.
- Palaikomojo gydymo laikotarpis (nuo 14-os dienos iki 25-os savaitės) Gydymo laikotarpio 14-ą dieną buvo nustatytas virusinis krūvis, kuris naudotas analizuojant pagrindinę vertinamąją baigtį, vėliau buvo optimizuotas foninis režimas, į jį įtraukiant bent vieną vaistinį preparatą, kuriam buvo jautrus tiriamajam nustatytas virusas. Tiriamąjį vaistinį preparatą buvo leidžiama vartoti kaip vieną iš optimizuoto foninio režimo vaistinių preparatų. Nuo 21-os dienos iki 25-os savaitės tiriamiesiems kas dvi savaites buvo leidžiama į veną palaikomoji 800 mg ibalizumabo dozė. Šis laikotarpis buvo skirtas įvertinti ibalizumabo saugumą ir virusologinės supresijos patvarumą, kai ibalizumabas vartojamas kartu taikant optimizuotą foninį režimą.

Dauguma tyrime TMB-301 dalyvavusių tiriamųjų buvo vyrai (85 proc.), baltosios rasės (55 proc.) ir 23–65 metų amžiaus (vidutinis [SN] amžius – 50,5 [11,0] metų). Prieš pradėdant gydymą, virusinio krūvio mediana [Min–Max] buvo 35 350 [304–743 000] kopijų/ml, o CD4⁺ T ląstelių skaičiaus mediana – 73 [0–676] ląstelės/mm³. Tiriamieji buvo gydyti daugeliu įvairių vaistinių preparatų: prieš įtraukiant juos į šį tyrimą, 53 proc. dalyvių buvo gydyti 10 arba daugiau antiretrovirusinių vaistinių preparatų, 98 proc. buvo gydyti nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI), 98 proc. – proteazės inhibitoriais (PI), 80 proc. – ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI), 78 proc. – integrazės gijos pernešimo inhibitoriais (IGPI), 30 proc. – gp41 fuzijos inhibitoriais ir 20 proc. – CCR5 koreptorių antagonistais.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kurie per laikotarpį nuo vadinamojo funkcinės monoterapijos laikotarpio pradžios iki pabaigos pasiekė $\geq 0,5 \log_{10}$ virusinio krūvio sumažėjimą, dalis,

palyginti su tiriamųjų, kurie $\geq 0,5 \log_{10}$ virusinio krūvio sumažėjimą pasiekė per laikotarpį nuo pirmiau apibrėžto vadinamojo kontrolinio laikotarpio pradžios iki pabaigos, dalimi. Pagrindinės vertinamosios baigties analizės rezultatai pateikti toliau 2 lentelėje.

2 lentelė. Tiriamųjų, kurie kontrolinio ir funkcinės monoterapijos laikotarpių pabaigoje pasiekė $\geq 0,5 \log_{10}$ virusinio krūvio sumažėjimą, dalis.

	$\geq 0,5 \log_{10}$ virusinio krūvio sumažėjimą pasiekusių tiriamųjų dalis N=40	95 proc. PI*
Kontrolinio laikotarpio pabaiga	1/40 (3%)	0,06 proc., 13 proc.
Funkcinės monoterapijos laikotarpio pabaiga	33/40 (83%)**	67 proc., 93 proc.

*tikslus 95 proc. pasikliautinis intervalas

** $p < 0,0001$, taikant Maknemaro (McNemar) kriterijų, pagal kurį palyginta tiriamųjų, kurie $\geq 0,5 \log_{10}$ virusinio krūvio sumažėjimą pasiekė kontrolinio laikotarpio pabaigoje, dalis ir tiriamųjų, kurie tokį sumažėjimą pasiekė funkcinės monoterapijos laikotarpio pabaigoje, dalis.

25-ą savaitę 55 proc. tiriamųjų pasiekė $\geq 1 \log_{10}$ virusinio krūvio sumažėjimą ir 48 proc. tiriamųjų – $\geq 2 \log_{10}$ sumažėjimą. Nuo gydymo pradžios iki 25-os savaitės vidutinis $CD4^+$ T ląstelių skaičius padidėjo 62 ląstelėmis/ mm^3 (numatytos gydyti populiacijos [ITT] analizė). 25-os savaitės rezultatai pateikti 3 lentelėje. Tiriamiesiems, kuriems prieš pradedant gydymą nustatytas $CD4$ ląstelių skaičius buvo < 50 ląstelių/ mm^3 , rečiau pavyko sumažinti ŽIV-1 RNR kopijų skaičių iki < 200 kopijų/ml (arba < 50 kopijų/ml), palyginti su tiriamaisiais, kuriems nustatytas $CD4$ ląstelių skaičius buvo > 50 ląstelių/ mm^3 .

3 lentelė. Virusologinis atsakas 25-ą savaitę pagal $CD4$ ląstelių skaičių prieš pradedant gydymą, atsparumą integrinės inhibitoriams ir bendrą jautrumo vertinimo balą (BJVB) atliekant tyrimą TMB-301.

	Tiriamųjų, kuriems pavyko sumažinti ŽIV RNR kopijų skaičių iki < 50 kopijų/ml, skaičius (n/N)	Tiriamųjų, kuriems pavyko sumažinti ŽIV RNR kopijų skaičių iki < 200 kopijų/ml, skaičius (n/N)
Virusologinis atsakas	17/40 (43%)	20/40 (50%)
$CD4$ ląstelių skaičius (ląstelių/ mm^3)		
< 50	3/17 (18%)	4/17 (24%)
50–200	6/10 (60%)	7/10 (70%)
> 200	8/13 (62%)	9/13 (69%)
ŽIV RNR (kopijų/ml)		
< 100 000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
$\geq 100 000$	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Atsparumas		
Yra atsparumas INSTI	11/27 (41%)	12/27 (44%)
Nėra atsparumo INSTI	6/13 (46%)	8/13 (62%)
BJVB		
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%)

* BJVB rodo, kiek tiriamajam paskirto optimizuoto foninio režimo (OFR) vaistinių preparatų yra visiškai veiksmingi, remiantis tiek turimais anksčiau atliktų atsparumo tyrimų, tiek dabartinių tyrimų rezultatais. Jautrumą vaistiniams preparatams reikėjo įrodyti atliekant ir genotipo, ir fenotipo tyrimus, jeigu atlikti

tyrimus pagal abu metodus buvo techniškai įmanoma. Pavyzdys: BJVB 2 reikštų, kad ištirtas ŽIV-1 izoliatas buvo visiškai jautrus dviem OFR vaistiniams preparatams.

Tyrimas TNX-355.03

Tyrimas TNX-355.03 buvo daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas daugiadozis 3 atšakų saugumo ir veiksmingumo tyrimas, kuriame dalyvavo 82 ŽIV-1 infekuoti tiriamieji, kuriems tuo metu taikomas labai aktyvus antiretrovirusinis gydymas buvo neveiksmingas arba toks neveiksmingas gydymas tuo metu jau buvo nutrauktas. Visiems tiriamiesiems taikyti tokie „OFR plus 1“ režimai: pakaitomis atliekamos intraveninės 15 mg/kg ibalizumabo ir placebo infuzijos, pirmas devynias dozes (iki 8-os savaitės vizito imtinai) leistos kas savaitę, vėliau 15 mg/kg ibalizumabo intraveninės infuzijos buvo atliekamos kas 2 savaites (A atšaka); 10 mg/kg ibalizumabo intraveninės infuzijos, pirmos devynios dozės (iki 8-os savaitės vizito imtinai) leistos kas savaitę, vėliau 10 mg/kg ibalizumabo intraveninės infuzijos buvo atliekamos kas 2 savaites (B atšaka); arba placebo intraveninės infuzijos, pirmos 9 dozės (iki 8-os savaitės vizito imtinai) leistos kas savaitę, vėliau placebo intraveninės infuzijos buvo atliekamos kas 2 savaites (placebo atšaka). Visų trijų atšakų pacientams taip pat taikytas OFR. Nuo 16-os savaitės placebo atšakos pacientai, kuriems nepavyko pasiekti virusologinio atsako, turėjo galimybę pasirinkti pagal atviro tyrimo modelį taikomą gydymą 15 mg/kg ibalizumabo doze, kuri buvo leidžiama į veną kas dvi savaites, ir (arba) pereiti prie naujo OFR. A ir B atšakų pacientai, kuriems nepavyko pasiekti virusologinio atsako, turėjo galimybę pereiti prie naujo OFR.

2-ą savaitę A atšakoje virusinis krūvis buvo sumažėjęs vidutiniškai $0,87 \log_{10}$ kopijų/ml, B atšakoje – $1,15 \log_{10}$ kopijų/ml, o placebo atšakoje – $0,38 \log_{10}$ kopijų/ml ($p=0,003$ plg. su A atšaka, $p<0,001$ plg. su B atšaka).

Iki 16-os savaitės, t. y. iki placebo atšakos pacientų galimo perėjimo prie kas 2 savaites vartojamos 15 mg/kg ibalizumabo dozės ir (arba) iki visų pacientų OFR pakeitimo, A atšakoje virusinis krūvis buvo sumažėjęs vidutiniškai $1,07 \log_{10}$ kopijų/ml, B atšakoje – $1,33 \log_{10}$ kopijų/ml, o placebo atšakoje – $0,26 \log_{10}$ kopijų/ml ($p=0,002$ plg. su A atšaka, $p<0,001$ plg. su B atšaka).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Trogarzo tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant ŽIV-1 infekciją rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Taikant rekomenduojamą dozavimo režimą (viena įsotinamoji 2 000 mg dozė, kurią suleidus kas 2 savaites leidžiama palaikomoji 800 mg dozė), pusiausvyrinė ibalizumabo koncentracija buvo pasiekta suleidus pirmą 800 mg palaikomąją dozę ir visą laiką iki kitos infuzijos vidutinė mažiausia ibalizumabo koncentracija buvo didesnė nei $30 \mu\text{g/ml}$. Laiko iki didžiausios ibalizumabo koncentracijos susidarymo serume ($T_{\max}$) mediana, į veną suleidus 2 000 mg ir 800 mg vaistinio preparato, yra atitinkamai 1 val. ir 10 min. Ibalizumabas leidžiamas į veną infuzijos būdu. Pagal apibrėžtį ibalizumabo biologinis įsisavinamumas siekia 100 proc.

Pasiskirstymas

Remiantis atlikta populiacine farmakokinetikos analize, ibalizumabo pasiskirstymo tūris yra maždaug 4,8 l, t. y. panašus į kraujagyslių ertmės tūrį.

Biotransformacija

Specialių ibalizumabo metabolizmo tyrimų neatlikta, nes šis vaistinis preparatas yra baltymas. Manoma, kad ibalizumabas suskyla į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis.

Eliminacija

Suleidus vieną 10 ir 25 mg/kg ibalizumabo dozę, klirensas siekia 0,5–0,36 ml/val./kg, o pusinės eliminacijos laikas – atitinkamai 37,8 ir 64,1 valandos. Eliminacija netiesinė ir priklauso nuo koncentracijos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Į veną leidžiant 0,3–25 mg/kg ibalizumabo dozę, kai tai yra vienintelis vartojamas vaistinis preparatas, jo farmakokinetika yra netiesinė. Į veną leidžiant kliniškai reikšmingą 800–2 000 mg ibalizumabo dozę, didžiausia koncentracija serume (C_{max}) didėjo proporcingai suleistai dozei, o plotas po koncentracijos ir laiko kreivė (AUC) didėjo labiau, nei proporcingai suleistai dozei. Toks nelineinis klirensas būdingas monokloniniams antikūnams, nukreiptiems į ląstelių paviršiuje esančias molekules, kaip antai CD4. Toks veikimas būdingas įsotintos eliminacijos (angl. *saturable elimination*) kinetikai (kai pasiekus įsotinimą, didėjant vaistinio preparato koncentracijai, klirensas nedidėja).

Ypatingos populiacijos

Buvo atlikta populiacinė farmakokinetikos analizė, kuria siekta ištirti galimą pasirinktų lydinčių kintamųjų (amžiaus, kūno svorio, lyties, pradinio CD4⁺ ląstelių skaičiaus) poveikį ibalizumabo koncentracijai. Iš rezultatų matyti, kad ibalizumabo koncentracija mažėja didėjant kūno svoriui. Populiacinio farmakokinetikos modelio kūno svorio intervalas buvo labai nedidelis, todėl negalima tiksliai įvertinti kūno svorio poveikio. Vis dėlto, mažai tikėtina, kad kūno svoris daro poveikį virusologiniam atsakui, todėl koreguoti vaistinio preparato dozę pagal kūno svorį nėra pagrindo.

Sutrikusi inkstų funkcija

Oficialių sutrikusios inkstų veiklos poveikio ibalizumabo farmakokinetikai tyrimų neatlikta. Manoma, kad sutrikusi inkstų funkcija neturėtų turėti poveikio ibalizumabo farmakokinetikai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių sutrikusios kepenų funkcijos poveikio ibalizumabo farmakokinetikai tyrimų neatlikta. Manoma, kad sutrikusi kepenų funkcija neturėtų turėti poveikio ibalizumabo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Ibalizumabo farmakokinetika vaikų organizme neįvertinta.

Senyvų pacientų populiacija

Atlikta nedaug tyrimų dėl ibalizumabo farmakokinetikos geriatrinių (≥ 65 metų amžiaus) pacientų organizme (n=5). Rezultatai panašūs į suaugusiųjų populiacijos (≥18–65 metų amžiaus) tyrimų rezultatus, tačiau tvirtų išvadų šiuo klausimu negalima padaryti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų *in vitro* ir *in vivo* saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmonėms nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas atliktas su krabaėdėmis makakomis. Ibalizumabas kas savaitę buvo leidžiamas vaikingoms patelėms į veną po 110 mg/kg nuo 20–22-os gestacijos dienos iki jauniklių atsivedimo (kiekvienam gyvūnui suleista po maždaug 22 dozės). Ši dozė buvo leidžiama gyvūnams ne mažiau kaip 10 kartų viršijant apskaičiuotąjį laisvąjį klinikinį AUC ir Cmax, kai 800 mg dozė leidžiama kas dvi savaites. Ibalizumabą gerai toleravo tiek vaikingų makakų, tiek jų jauniklių organizmas, atsižvelgiant į jų vertinimą praėjus 180 ± 2 paroms po atsivedimo. Vartojant 110 mg/kg dozę su ibalizumabu susijusio nepageidaujamo poveikio (motininei patelei, vaisiui ar jaunikliui) nenustatyta (lygis, kuriam esant nepageidaujamo poveikio nenustatyta, angl. NOAEL). Vis dėlto, palyginti su kontroline grupe, gydytų patelių jaunikliams CD4+ ląstelės buvo laikinai slopinamos BD14-91, bet nenustatyta tolesnio poveikio jauniklių imunokompetencijai. Tokio poveikio reikšmė žmonių nėštumo ir žindymo atveju išlieka nežinoma. Šio tyrimo sąlygomis lygis, kuriam esant nepageidaujamo poveikio riba nenustatyta (NOAEL) buvo 110 mg/kg.

Genotoksiškumas ir kancerogeninis potencialas

Genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Histidinas
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

5 metai.

Praskiestas tirpalas

Nedelsiant nesuvartojus, praskiestą ibalizumabo tirpalą žemesnėje nei 25 °C temperatūroje galima laikyti iki 4 valandų arba šaldytuve (2°C –8 °C) – iki 24 valandų. Prieš atliekant infuziją, šaltai laikytą praskiestą ibalizumabo tirpalą reikia ne mažiau kaip 30 min., bet ne ilgiau kaip 4 valandas palaikyti kambario (20°C–25°C) temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C –8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2 ml (I tipo borosilikatinio stiklo) flakonas, sandariai uždarytas (butilkaučiuko) kamščiu ir užspaudžiamuoju aliuminio dangteliu.

Vienoje pakuotėje yra 2 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš atliekant infuziją, reikėtų apžiūrėti, ar šiame vaistiniame preparate nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Flakonus su nepraskiestu ibalizumabu arba infuzinius maišelius su praskiestu ibalizumabu reikia išmesti, jeigu juose esantis tirpalas drumzlinas, aiškiai pakitusi jo spalva arba jame yra neaiškios kilmės kietųjų dalelių.

Ibalizumabas leidžiamas į veną, praskiedus atitinkamą skaičių flakonų 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Toliau pateiktoje 4 lentelėje nurodyta, kiek flakonų reikia isotinamajai 2 000 mg dozei ir palaikomajai 800 mg dozei paruošti.

4 lentelė. Rekomenduojama ibalizumabo dozė ir kiek flakonų reikia suleisti vienu sykiu

Ibalizumabo dozė	Ibalizumabo flakonai (visas vaistinio preparato kiekis, kurį reikia pritraukti švirkštu)
Isotinamoji 2 000 mg dozė	10 flakonų (13,3 ml)
Palaikomoji 800 mg dozė	4 flakonai (5,32 ml)

Ibalizumabo koncentratą infuziniam tirpalui pagal toliau pateiktus nurodymus aseptinėmis sąlygomis turėtų ruošti sveikatos priežiūros specialistas.

- Nuimkite nuo flakono nuplėšiamą dangtelį ir nuvalykite kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Per kamščio vidurį į flakoną įveskite sterilią švirkšto adatą ir iš kiekvieno flakono švirkštu pritraukite 1,33 ml vaistinio preparato (PASTABA. Flakone gali likti šiek tiek vaistinio preparato, nesunaudotą kiekį išmeskite) ir suleiskite jį į 250 ml intraveninės infuzijos maišelį su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Ibalizumabo infuziniam tirpalui praskiesti negalima naudoti kitų intraveninių skiediklių.
- Praskiestą ibalizumabo tirpalą reikia nedelsiant suleisti pacientui į veną.
- Panaudotuose ibalizumabo flakonuose likusį vaistinį preparatą arba tuščius flakonus, taip pat nesuvartotą praskiesto ibalizumabo tirpalo dalį reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Theratechnologies Europe Limited
4th Floor, 2 Hume Street, Dublin 2, D02 DV24, Airija
Tel.: 00353 08250830
Tel.: +49 (0) 30 3119 6151
medinfo.eu@theratech.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1359/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2019 m. rugsėjo 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

WuXi Biologics Co, Ltd

108 Meiliang Road,

MaShan Binhu District,

Wuxi Jiangsu, 214092,

Kinija

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

MIAS Pharma Limited

Suite 2 Stafford House, Strand Road,

Portmarnock, Co. Dublin, D13 H525

Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 dalį).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį

naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): Siekdamas geriau ištirti kartu kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais vartojamo ibalizumabo veiksmingumą gydant daugeliui vaistinių preparatų atspariu ŽIV-1 užsikrėtusius suaugusius, kuriems negalima skirti kitaip sudaryto supresinio antivirusinio gydymo režimo, registruotojas turi atlikti vaistinio preparato registro duomenimis grindžiamą tyrimą ir pateikti jo rezultatus. Šis tyrimas turi būti atliekamas pagal suderintą protokolą.	Galutinės ataskaitos pateikimo data: 2026 m. spalio 31 d.

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (joje yra du 200 mg flakonai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trogarzo 200 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ibalizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 200 mg ibalizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sacharozė
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Histidinas
Vandenilio chlorido rūgštis
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
2 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1359/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}:

SN {numeris}:

NN {numeris}:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Trogarzo 200 mg sterilus koncentratas
ibalizumabas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

200 mg

6. KITA

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Trogarzo 200 mg koncentratas infuziniam tirpalui ibalizumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Trogarzo ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant Trogarzo
3. Kaip suleisti Trogarzo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trogarzo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Trogarzo ir kam jis vartojamas?

Kas yra Trogarzo

Trogarzo sudėtyje yra veikliosios medžiagos ibalizumabo. Tai yra tam tikros rūšies baltymas, vadinamas monokloniniu antikūnu, kuris gali prisijungti prie atitinkamos tikslinės struktūros žmogaus organizme. Ibalizumabas priskiriamas prie vaistų grupės, vadinamos antiretrovirusiniais vaistais.

Kam Trogarzo vartojamas

Trogarzo yra vartojamas suaugusiems gydyti nuo ŽIV infekcijos, kurios gydymas anksčiau vartotais vaistais nuo ŽIV buvo neveiksmingas.

Jūsų gydytojas išrašė Jums Trogarzo, siekdamas padėti kontroliuoti Jums diagnozuotą ŽIV infekciją.

Trogarzo skiriamas kartu su kitais vaistais.

Šį vaistą reikės vartoti kartu su kitais vaistais nuo ŽIV, vadinamais antiretrovirusiniais vaistais.

Kaip Trogarzo veikia

ŽIV virusas prasiskverbia į kraujyje esančias ląsteles, vadinamas CD4 arba T ląstelėmis. Trogarzo prisijungia prie CD4 receptoriaus ir neleidžia ŽIV patekti į kraujo ląsteles ir jas užkrėsti. Dėl tokio vaisto poveikio virusų kiekis žmogaus organizme sumažėja ir išlieka nedidelis. Tai padeda organizmui padidinti CD4 ląstelių skaičių kraujyje. CD4 ląstelės – tai tam tikros rūšies baltosios kraujo ląstelės, kurios atlieka svarbų vaidmenį padėdamos organizmui kovoti su infekcija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Trogarzo

Trogarzo vartoti negalima

- jeigu yra alergija ibalizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, prieš atliekant Trogarzo infuziją, pasitarkite su savo gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stebėkite, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis

Trogarzo gali sukelti rimtą šalutinį poveikį, apie kurį Jūs turite nedelsdami pranešti savo gydytojui arba slaugytojui. Tai gali būti:

- **naujos infekcijos požymiai** (vadinamasis imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas).

Jeigu Jums pasireikštų bent vienas pirmiau aprašytas šalutinis poveikis, nedelsiant praneškite apie tai savo gydytojui arba slaugytojui (daugiau informacijos rasite 4 skyriaus dalyje „Sunkus šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams, nes Trogarzo poveikis šios amžiaus grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir Trogarzo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu gydymo Trogarzo laikotarpiu galite pastoti, kad apsisaugotumėt nuo pastojimo, Jūs turite naudoti patikimą barjerinės kontracepcijos priemonę (pvz., prezervatyvą) kartu su kitomis kontracepcijos priemonėmis, įskaitant geriamuosius kontraceptikus (tabletes) arba kitas hormoninės kontracepcijos priemones (pvz., implantus arba injekcijas).

Žindymas

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užkrėsti ŽIV. Nežinoma, ar Trogarzo gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu suleidus Trogarzo Jūs nelabai gerai jaučiatės. Galvos skausmas, galvos svaigimas, šleikštulys (pykinimas) arba nuovargis yra dažnas Trogarzo šalutinis poveikis, kuris gali daryti įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus.

Trogarzo sudėtyje yra nedaug natrio

Kiekvienoje Trogarzo dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip suleisti Trogarzo

Trogarzo Jums bus leidžiamas į veną prižiūrint patyrusiam gydytojui arba slaugytojui.

Trogarzo vartojamas kartu su kitais vaistais, kurie vadinami antiretrovirusiniais vaistais.

Kiek Trogarzo Jums bus suleista į veną

Rekomenduojama Trogarzo dozė yra:

- pirmą kartą leidžiama viena 2 000 mg dozė;
- vėliau kas dvi savaites leidžiama palaikomoji 800 mg dozė.

Prieš leidžiant Trogarzo Jums į veną, šio vaisto bus suleista į infuzinį maišelį su natrio chlorido (druskos) tirpalu.

Kad gautumėte reikiamą Trogarzo dozę, reikės suleisti daugiau nei vieną šio vaisto flakoną.

Kaip Jums bus suleista Trogarzo

Vaistas bus leidžiamas į veną 15–30 minučių. Jūsų gydytojas arba slaugytojas stebės Jūsų būklę atliekant Trogarzo infuziją ir tam tikrą laiką po to, kai infuzija bus užbaigta.

Praleidus Trogarzo dozę

- Labai svarbu, kad Trogarzo Jums būtų leidžiama į veną kas 2 savaites, kaip nurodyta Jūsų gydytojo.
- Nekeiskite Jums paskirtų Trogarzo infuzijų tvarkaraščio ir nė vieno iš Jums paskirtų antiretrovirusinių vaistų, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.
- Jeigu praleidote Jums paskirtą laiką atvykti pas gydytoją, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, kad būtų numatytas laikas, kai Jums bus suleista kita vaisto dozė.

Nustojus vartoti Trogarzo

Trogarzo infuzijos turi būti atliekamos tol, kol Jūsų gydytojas pasakys nebevartoti šio vaisto. Nutraukus arba pertraukus Jums paskirtą gydymą, ŽIV virusų lygis Jūsų kraujyje gali pradėti didėti. Trogarzo vartojant nuolat ir nepertraukiant gydymo šiuo vaistu, tokia galimybė yra mažiau tikėtina.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba slaugytoją, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų sunkaus šalutinio poveikio atvejų:

- pradėjus vartoti vaistų nuo ŽIV, gali pasireikšti naujos infekcijos požymiai, atsirasti imuninės sistemos pokyčių. Jūsų imuninė sistema gali sustiprėti ir pradėti kovoti su infekcijomis, kurios ilgą laiką buvo nematomos Jūsų organizme (tai vadinama imuniteto atsistatymo uždegiminiu sindromu). Stebėkite, ar suleidus Trogarzo, Jums nepasireiškia nauji požymiai; kiekvienam žmogui pasireiškia skirtingi požymiai, kurie priklauso nuo to, kokia infekcija buvo nematoma, ir tai gali būti karščiavimas, galvos skausmas, kvėpavimo sunkumai, pilvo skausmas, kosulys ir patinusios liaukos (guzai ir gumbai kūno paviršiuje, ant kaklo, pažastyse arba kirkšnyse);
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas).

Kitas šalutinis poveikis

Kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu pastebite bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- odos išbėrimas;
- viduriavimas;
- šleikstulys (pykinimas) arba vėmimas;
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- nuovargis;
- išsausėjusi oda;
- dermatitas – tam tikros rūšies egzema ir išsausėjusi niežtinti oda;
- plaštakų, pėdų arba kojų skausmas ir tirpulis;

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- drebulys;

- stojantis atsirandantis galvos svaigimas, silpnumo arba sukimosi pojūtis;
- burnos džiuvimas;
- karščio pojūtis visame kūne;
- dėmės arba patinimas;
- niežtinti oda arba odos pažeidimai;
- kraujosruvos;
- sutrikęs širdies plakimas;
- padidėjęs kraujospūdis arba dažnai kintantis kraujospūdis.

Nustatyta atlikus tyrimus:

- širdies elektrinio aktyvumo tyrimų (elektrokardiogramos) rezultatų nukrypimai nuo normos.

Kreipkitės į savo gydytoją arba slaugytoją, jeigu Jums pasireikštų bet kuris minėtas šalutinis poveikis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Trogarzo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Flakono etiketėje ir ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Trogarzo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ibalizumabas.
- Kiekviename flakone (1,33 ml tirpalo) yra 200 mg ibalizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio chloridas (žr. 2 skyrių „Trogarzo sudėtyje yra nedaug natrio“), polisorbato 80, histidinas, vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo.

Trogarzo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Trogarzo yra bespalvis arba gelsvas, skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas), kuriame nesimato jokių kietųjų dalelių.

Pakuotės dydis – dėžutė, kurioje yra du flakonai.

Registruotojas ir gamintojas

Theratechnologies Europe Limited
4th Floor, 2 Hume Street, Dublin 2, D02 DV24, Airija
Tel.: 00800 08250830

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo metodas

Vartojimas į veną

Praskiestą ibalizumabo tirpalą pacientui į veną turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

Ibalizumabas vartojamas intraveninės infuzijos būdu. Ibalizumabo negalima greitai suleisti į veną (vartoti intraveninio boliuso būdu).

Pirmoji infuzija (kai leidžiama įsotinamoji dozė) turi trukti ne mažiau kaip 30 minučių. Nepasireiškus nė vienai su infuzija susijusiai nepageidaujamai reakcijai, tolesnių infuzijų (kai leidžiamos palaikomosios dozės) trukmę galima sumažinti iki ne mažiau kaip 15 minučių.

Užbaigus infuziją, kateterį reikia praplauti 30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Atliekant ibalizumabo infuziją, bent pirmą kartą, visus pacientus būtina stebėti visos procedūros metu ir dar valandą po jos. Pasireiškus reakcijai, infuziją reikia nutraukti ir taikyti tinkamas gydymo priemones. Prieš kiekvieną infuziją taikyti profilaktinį gydymą nėra pagrindo. Jei pacientui nepasireiškia su infuzija susijusių nepageidaujamų reakcijų, stebėjimo po infuzijos laiką galima sutrumpinti iki 15 minučių.

Ibalizumabo praskiedimo prieš vartojant instrukcija

Ibalizumabas leidžiamas į veną (i.v.), praskiedus atitinkamą skaičių flakonų 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Toliau pateiktoje lentelėje nurodyta, kiek flakonų reikia įsotinamajai 2 000 mg dozei ir palaikomajai 800 mg dozei paruošti.

Rekomenduojama ibalizumabo dozė ir kiek flakonų reikia suleisti vienu sykiu

Ibalizumabo dozė	Ibalizumabo flakonai (visas vaistinio preparato kiekis, kurį reikia pritraukti švirkštu)
Isotinamoji 2 000 mg dozė	10 flakonų (13,3 ml)
Palaikomoji 800 mg dozė	4 flakonai (5,32 ml)

Ibalizumabo koncentratą infuziniam tirpalui pagal toliau pateiktus nurodymus aseptinėmis sąlygomis turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas.

- Nuimkite nuo flakono nuplėšiamą dangtelį ir nuvalykite kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Per kamščio vidurį į flakoną įveskite sterilią švirkšto adatą ir iš kiekvieno flakono švirkštu pritraukite 1,33 ml vaistinio preparato (PASTABA. Flakone gali likti šiek tiek vaistinio preparato, nesunaudotą kiekį išmeskite) ir suleiskite jį į 250 ml intraveninės infuzijos maišelį su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Ibalizumabo infuziniam tirpalui praskiesti negalima naudoti kitų intraveninių skiediklių.
- Praskiestą ibalizumabo tirpalą reikia nedelsiant suleisti pacientui į veną.

- Panaudotuose ibalizumabo flakonuose likusį vaistinį preparatą arba tuščius flakonus, taip pat nesuvartotą praskiesto ibalizumabo tirpalo dalį reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės, kurių reikėtų imtis prieš tvarkant arba leidžiant šį vaistinį preparatą

Prieš atliekant infuziją, reikėtų apžiūrėti, ar šiame vaistiniame preparate nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Flakonus su nepraskiestu ibalizumabu arba infuzinius maišelius su praskiestu ibalizumabu reikia išmesti, jeigu juose esantis tirpalas drumzlinas, aiškiai pakitusi jo spalva arba jame yra neaiškos kilmės kietųjų dalelių.

Neberegistruotas vaistinis preparatas