

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trogarzo 200 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje ibalizumabum 200 mg (v 1,33 ml roztoku).

Ibalizumab produkují buňky nesekrečního myšího myelomu (NS0) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Bezbarvý až světle žlutý, čirý až mírně opalizující vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trogarzo je v kombinaci s dalším/i antiretrovirotikem/antiretrovirotiky určen k léčbě dospělých infikovaných multirezistentním virem HIV-1, u kterých není jinak možné vytvořit antivirový supresivní režim (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Doporučené dávkování ibalizumabu je jednorázová nasycovací dávka 2 000 mg následovaná každé 2 týdny udržovací dávkou 800 mg.

Pokud ošetřující lékař stanoví, že u pacienta nedochází k dalšímu klinickému přínosu ve smyslu snížení virové nálože, je třeba zvážit ukončení léčby ibalizumabem, viz bod 5.1.

Vynechaná dávka

Pokud dojde ke zpoždění podání udržovací dávky ibalizumabu (800 mg) o 3 nebo více dní oproti plánovanému dni podání, je nutné podat co nejdříve nasycovací dávku (2 000 mg). Poté pokračujte v udržovacím dávkování (800 mg) každé 2 týdny.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost ibalizumabu u starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) nebyly stanoveny.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ibalizumabu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání

Naředěný roztok ibalizumabu má podávat zdravotnický pracovník.

Ibalizumab se má podávat formou intravenózní infuze. Ibalizumab se nemá podávat rychlou intravenózní injekcí ani jako bolus.

Doba trvání první infuze (nasyčovací dávky) nemá být kratší než 30 minut. Pokud se neobjeví nežádoucí účinky související s infuzí, lze zkrátit délku trvání následných infuzí (udržovacích dávek) na alespoň 15 minut.

Po dokončení infuze propláchněte infuzní set 30 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Alespoň při první infuzi musejí být všichni pacienti během podávání ibalizumabu a po dobu jedné hodiny po jeho skončení sledováni. Dojde-li k reakci, je třeba infuzi ukončit a zahájit odpovídající léčbu. Profylaktická medikace před každou infuzí se nedoporučuje. Pokud se u pacienta neobjeví nežádoucí účinky související s infuzí, lze dobu jeho sledování po podání infuze zkrátit na 15 minut.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenávány název a číslo šarže podaného přípravku.

Imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS)

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, cART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení cART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogeny *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. IRIS byl v klinických studiích fáze 2b a 3 (viz bod 4.8) hlášen u dvou subjektů ze 153 léčených ibalizumabem.

Pomocné látky se známým účinkem

Ibalizumab obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné nasycovací dávce 2 000 mg nebo udržovací dávce 800 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě mechanismu působení a cílené dispozice léčiva se u ibalizumabu neočekává, že bude mít farmakokinetické interakce léčivo-léčivo s dalšími léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Doporučuje se, aby ženy ve fertilním věku během léčby používaly účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání ibalizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Je známo, že lidský imunoglobulin (IgG) prochází placentární bariérou. Podávání ibalizumabu se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se ibalizumab/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidský IgG se v prvních dnech po porodu vylučuje do mateřského mléka, přičemž brzy poté jeho koncentrace v mateřském mléce klesne na nízkou úroveň. V důsledku toho nelze během tohoto krátkého období vyloučit riziko pro kojence, a ibalizumab se proto během kojení nemá podávat.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích ibalizumabu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ibalizumab má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby ibalizumabem byly hlášeny závratě, nauzea, únava a bolest hlavy (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých k těmto příznakům dochází, se při řízení nebo obsluze strojů doporučuje opatrnost, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly vyrážka (9,2 %), průjem (3,9 %), závratě (3,9 %), bolest hlavy (3,9 %), nauzea (3,9 %), únava (2,0 %) a zvracení (2,0 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Seznam nežádoucích účinků je uveden ve formě tabulky v tabulce 1. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé kategorie frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle snižující se závažnosti.

Tabulka 1. Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojených s ibalizumabem

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence*
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita, imunorestituční zánětlivý syndrom (viz dále a bod 4.4)	méně časté
Poruchy nervového systému	závratě, bolest hlavy, parestezie	časté
	tremor	méně časté
Srdeční poruchy	komorové extrasystoly, abnormální elektrokardiogram	méně časté
Cévní poruchy	hypertenze, labilní hypertenze, ortostatická hypotenze	méně časté
Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, zvracení	časté
	sucho v ústech	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka **, dermatitida, suchá kůže	časté
	papuly, pruritus, erythema nodosum	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	pocit horka	méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	kontuze	méně časté

* Frekvence byla vypočtena na základě údajů o bezpečnosti za 24 týdnů od 153 subjektů zařazených do fáze 2b studie TMB-202 (n = 113) a fáze 3 studie TMB-301 (n = 40) a rovněž údajů o bezpečnosti minimálně za 48 týdnů od 27 subjektů ze studie TMB-301, kteří byli přeřazeni do studie s rozšířeným přístupem TMB-311.

** Zahnuje sdružené termíny „vyrážka“, „erytematózní vyrážka“, „generalizovaná vyrážka“, „makulární vyrážka“, „makulopapulární vyrážka“, „svědivá vyrážka“ a „papulární vyrážka“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

Vyrážky byly časté. Vyrážky se obecně vyskytovaly s časným nástupem (tj. během 1 až 3 týdnů od první dávky ibalizumabu), měly mírnou až střední intenzitu a odezněly během 1–3 týdnů při pokračujícím podávání ibalizumabu. V případě vyrážky se doporučuje pacienta sledovat a případně zahájit symptomatickou léčbu (např. kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky).

Z celkového počtu 153 subjektů v klinických studiích fáze 2b a 3 došlo u jednoho subjektu k těžké vyrážce (nezávažné). U tohoto subjektu se objevilo 8 nežádoucích účinků vyrážky, včetně jednoho případu makulární vyrážky, jednoho případu generalizované vyrážky a 6 případů makulopapulární vyrážky v různých časových obdobích léčby ibalizumabem. V reakci na tuto situaci nebylo nutné přijmout žádná opatření ohledně ibalizumabu.

Imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS)

Z celkového počtu 153 subjektů se u dvou subjektů rozvinul imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS, viz bod 4.4), který se projevil jako exacerbace progresivní multifokální leukoencefalopatie (závažný účinek), respektive kryptokoková kožní infekce (závažný účinek). Léčba ibalizumabem byla u obou subjektů ukončena.

Hypersenzitivita

U jednoho subjektu z celkového počtu 153 byla hlášena hypersenzitivita (alergická reakce) 21. den (tj. 7 dní po druhé infuzi ibalizumabu). Podávání ibalizumabu bylo následkem toho ukončeno.

Imunogenita

U všech 153 subjektů zařazených do klinických hodnocení fáze 2b a 3 bylo během jejich účasti prováděno testování na přítomnost protilátek třídy IgG proti ibalizumabu. Protilátky proti ibalizumabu byly zjištěny pouze u jednoho subjektu. U tohoto subjektu se neobjevily žádné nežádoucí účinky související s pozitivními výsledky testů imunogenity. Subjekt byl léčen ibalizumabem po dobu dalšího 1,5 roku, než ukončil dobrovolně účast s nedetekovatelnou virovou náloží (< 50 kopií/ml).

Abnormální laboratorní hodnoty

U subjektů s již existujícím onemocněním ledvin či rizikovými faktory onemocnění ledvin a/nebo u subjektů užívajících souběžně další léky, o nichž je známo, že jsou nefrotoxické, docházelo často ke zvýšení hladiny kreatininu třetího stupně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Není známa žádná protilátka na předávkování ibalizumabem. V případě předávkování se doporučuje sledování pacienta z hlediska známek či příznaků nežádoucích účinků a podání vhodné symptomatické léčby. Dle potřeby by měla být aplikována standardní podpurná opatření, včetně monitorování životních funkcí a rovněž sledování klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika. ATC kód: J05AX23

Mechanismus účinku

Ibalizumab, humanizovaná monoklonální protilátka imunoglobulinu G typu 4 (IgG4), je inhibitor HIV-1 cílený na doménu 2 CD4. Ibalizumab blokuje infikování CD4⁺ T-buněk virem HIV-1 tím, že se váže na doménu 2 CD4, interferuje tak s dalšími kroky nutnými pro vstup částic viru HIV-1 do hostitelských buněk, a předchází tak přenosu viru, ke kterému dochází buněčnou fúzí.

Studie mapující epitopy naznačují, že ibalizumab se váže na konformační epitop lokalizovaný primárně v doméně 2 v extracelulární části receptoru CD4. Tento epitop je umístěn na povrchu CD4 naproti místu domény 1, to je nutné pro vazbu CD4 na molekuly MHC třídy II, a proto neinterferuje s imunitními funkcemi zprostředkovanými CD4.

Ibalizumab je účinný proti izolátům HIV-1 skupiny M (podtypy A, B, C, D, E nebo O). Je také účinný proti HIV-1 rezistentnímu k v současnosti schváleným antiretrovirovým léčivým přípravkům a vykazuje antiretrovirovou aktivitu proti R5 a X4 tropnímu a duálně tropnímu HIV-1.

Výsledky fenotypických i genotypických testů neodhalily důkazy o zkřížené rezistenci mezi ibalizumabem a jiným léčivým přípravkem ze schválených tříd antiretrovirotik.

Rezistence

Snížená citlivost na ibalizumab definovaná na základě snížení maximálního procenta inhibice (MPI) byla pozorována u většiny subjektů, u kterých došlo k virologickému selhání, a může souviset s genotypickými změnami v kódovací sekvenci obálky viru HIV-1, které vedou ke ztrátě potenciálních N-glykosylačních míst (PNGS) ve smyčce V5 na úrovni gp120. U případů vývoje rezistence se neočekává žádný významný reziduální účinek ibalizumabu. Snížená citlivost na ibalizumab byla zjištěna u většiny pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání v 24. týdnu pivotní studie.

Snížená citlivost na ibalizumab nemění citlivost na další schválené přípravky a nevede k selekci virových izolátů nezávislých na CD4.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie TMB-301

Fáze 3 studie TMB-301 představovala multicentrické jednoramenné klinické hodnocení provedené u 40 intenzivně předléčených subjektů infikovaných multirezistentním virem HIV-1. Požadavkem bylo, aby subjekty měly virovou nálož vyšší než 1 000 kopií/ml a zdokumentovanou rezistenci minimálně na jedno antiretrovirové léčivo ze tří tříd antiretrovirotik měřenou testováním rezistence. Subjekty musely být léčeny antiretroviroty po dobu minimálně 6 měsíců, přičemž jejich léčba selhávala nebo selhala nedávno (tj. během posledních 8 týdnů).

Hodnocení se skládalo ze tří samostatných období:

- **Kontrolní období (0. až 6. den):** subjekty byly buď sledovány se současnou selhávající léčbou, nebo jim nebyla podávána žádná léčba, pokud u nich došlo k selhání a ukončení léčby během 8 předcházejících týdnů. Jednalo se o observační období s cílem stanovit základní nálož virem HIV.
- **Období funkční monoterapie (7. až 13. den):** Všechny subjekty obdržely 7. den nasycovací dávku ibalizumabu 2 000 mg. Subjekty v selhávajícím režimu ART kromě nasycovací dávky ibalizumabu pokračovaly v selhávajícím režimu. Toto období sloužilo ke stanovení virologické aktivity ibalizumabu.
- **Udržovací období (14. až 25. den):** Jako primární cílový parametr byla 14. den léčebného období zhodnocena virová nálož, přičemž poté byl základní režim optimalizován tak, aby zahrnoval minimálně jedno léčivo, na něž je virus subjektu citlivý. Použití sledovaného léčiva jako součást optimalizovaného základního režimu bylo povoleno. Od 21. dne byla podávána udržovací dávka ibalizumabu 800 mg každé 2 týdny až do 25. týdne. Toto období sloužilo ke stanovení bezpečnosti a trvání virologické suprese navozené ibalizumabem při použití v kombinaci s optimalizovaným základním režimem.

Většina subjektů ve studii TMB-301 byli muži (85 %), běloši (55 %) ve věku 23 až 65 let (průměrný [SD] věk: 50,5 [11,0] let). Ve výchozím bodě byl medián [minimum – maximum] virové nálože 35350 [304–743 000] kopií/ml a počet CD4+ T-buněk byl 73 [0-676] buněk/mm³. Subjekty byly intenzivně předléčeny: 53 % účastníků bylo před zařazením do studie léčeno 10 a více antiretroviroty, 98 % bylo léčeno pomocí NRTI, 98 % pomocí PI, 80 % pomocí NNRTI, 78 % pomocí INSTI, 30 % inhibitory fuze gp41 a 20 % antagonisty koreceptoru CCR5.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl subjektů dosahujících poklesu virové nálože $\geq 0,5 \log_{10}$ od začátku do konce „období funkční monoterapie“ ve srovnání s podílem subjektů dosahujících poklesu $\geq 0,5 \log_{10}$ od začátku do konce „kontrolního období“, jak je definováno výše. Výsledky analýzy primárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 2 dále.

Tabulka 2. Podíl subjektů, které dosáhly $\geq 0,5 \log_{10}$ poklesu virové nálože na konci kontrolního období a období funkční monoterapie

	Podíl subjektů, které dosáhly $\geq 0,5 \log_{10}$ poklesu virové nálože N = 40	95% CI*
Konec kontrolního období	1/40 (3 %)	0,06 %; 13 %
Konec období funkční monoterapie	33/40 (83 %)**	67 %; 93 %

*Přesně 95% interval spolehlivosti

** $p < 0,0001$ na základě McNemarova testu srovnávajícího podíl subjektů, které dosáhly $\geq 0,5 \log_{10}$ poklesu virové nálože na konci kontrolního období a období funkční monoterapie.

U 55 % subjektů došlo v 25. týdnu ke snížení virové nálože o $\geq 1 \log_{10}$ a u 48 % subjektů došlo ke snížení virové nálože o $\geq 2 \log_{10}$. Od výchozího období do 25. týdne bylo pozorováno zvýšení průměrného počtu CD4+ T-buněk o 62 buněk/mm³ (podle analýzy ITT; Intention-To-Treat). Výsledky 25. týdne jsou uvedeny v tabulce 3. U subjektů s výchozím počtem CD4 < 50 buněk/mm³ bylo méně

pravděpodobné dosažení počtu kopií HIV-1 RNA < 200/ml (nebo < 50 kopií/ml) než u subjektů s > 50 buňkami/mm³.

Tabulka 3. Virologická odpověď v 25. týdnu podle výchozího počtu buněk CD4, rezistence k inhibitorům integrázy a celkového skóre citlivosti (OSS)* ve studii TMB-301.

	Počet subjektů, u kterých bylo dosaženo < 50 kopií RNA HIV-1/ml (n/N)	Počet subjektů, u kterých bylo dosaženo < 200 kopií RNA HIV-1/ml (n/N)
Virologická odpověď	17/40 (43 %)	20/40 (50 %)
Počty buněk CD4 (buňky/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-RNA (kopie/ml)		
< 100 000	16/33 (48 %)	19/33 (58 %)
≥ 100 000	1/7 (14 %)	1/7 (14 %)
Rezistence		
S rezistencí k INSTI	11/27 (41 %)	12/27 (44 %)
Bez rezistence k INSTI	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 %)

* Skóre OSS ukazuje počet plně aktivních léčiv v optimalizovaném základním režimu (OBR), a to na základě jak současných, tak dostupných historických výsledků testů rezistence. V případě, že bylo technicky proveditelné testování jak genotypickým, tak fenotypickým testováním, bylo vyžadováno prokázání citlivosti na léčivo oběma způsoby. Například, skóre OSS 2 naznačuje, že testovaný izolát HIV-1 byl plně citlivý na 2 léčiva v OBR.

Studie TMX-355.03

Studie TNX-355.03 byla multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná tříramenná studie s více dávkami, která sledovala bezpečnost a účinnost u 82 subjektů s HIV-1, u nichž selhávala nebo v nedávné minulosti selhala vysoce aktivní antiretrovirová terapie. Všechny subjekty byly podrobeny OBR plus 1 z následujících režimů: střídavé intravenózní (i.v.) infuze 15 mg/kg ibalizumabu a placeba, jednou týdně po dobu prvních 9 dávek (až do návštěvy v 8. týdnu), poté i.v. infuze ibalizumabu v dávce 15 mg/kg každé 2 týdny (rameno A), 10 mg/kg ibalizumabu v i.v. infuzi jednou týdně po dobu prvních 9 dávek (až do návštěvy v 8. týdnu), poté i.v. infuze ibalizumabu v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny (rameno B) nebo jednou týdně i.v. infuze placeba po dobu prvních 9 dávek (až do návštěvy v 8. týdnu), poté i.v. infuze placeba každé 2 týdny (rameno s placebem). Pacienti ve všech třech ramenech byli také podrobeni OBR. V 16. týdnu byla u pacientů v rameni s placebem, u kterých došlo k virologickému selhání, možnost přejít do otevřené fáze podávání ibalizumabu v dávce 15 mg/kg každé 2 týdny a/nebo přejít na nový OBR. Pacienti v rameni A a B, u kterých došlo k virologickému selhání, měli možnost přejít na nový OBR.

V 2. týdnu se průměrná virová nálož snížila o 0,87 log₁₀ kopií/ml v rameni A, o 1,15 log₁₀ kopií/ml v rameni B a 0,38 log₁₀ kopií/ml v rameni s placebem (p=0,003 oproti ramenu A; p<0,001 oproti ramenu B).

V 16. týdnu, tedy před možným převodem pacientů v rameni s placebem na ibalizumab v dávce 15 mg/kg každé 2 týdny a/nebo převodem na OBR u všech pacientů, byl průměrný pokles virové nálože 1,07 log₁₀ kopií/ml v rameni A; 1,33 log₁₀ kopií/ml v rameni B a 0,26 log₁₀ kopií/ml v rameni s placebem (p=0,002 oproti ramenu A; p<0,001 oproti ramenu B).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trogarzo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Podle doporučeného dávkovacího režimu (jedna nasycovací dávka 2 000 mg následovaná udržovací dávkou 800 mg každé 2 týdny) dosahují koncentrace ibalizumabu hodnot ustáleného stavu po první udržovací dávce 800 mg s průměrnou koncentrací během dávkovacího období přes 30 µg/ml. Medián času do dosažení maximální koncentrace v séru (t_{max}) pro dávku 2 000 mg nebo 800 mg je 1 hodina, respektive 10 minut. Ibalizumab se podává formou intravenózní (i.v.) infuze. Biologická dostupnost je podle definice 100%.

Distribuce

Distribuční objem ibalizumabu je 4,8 l, což je na základě provedené populační farmakokinetické analýzy objem srovnatelný s objemem cévního prostoru.

Biotransformace

Specifické studie metabolismu nebyly provedeny, protože ibalizumab je protein. Očekává se, že ibalizumab se rozkládá na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

Po jednorázovém podání ibalizumabu v dávkách 10 mg/kg a 25 mg/kg je clearance 0,5 a 0,36 ml/h/kg a poločas eliminace je 37,8 a 64,1 hodin. Eliminace je nelineární a závislá na koncentraci.

Linearita/nelinearita

Ibalizumab podaný jako jednorázový přípravek vykazuje v dávkovém rozmezí 0,3–25 mg/kg nelineární farmakokinetiku. Po podání ibalizumabu v klinicky významné dávce v rozmezí 800–2 000 mg se maximální sérová koncentrace (C_{max}) zvýšila úměrně k dávce, zatímco oblast pod křivkou koncentrace/čas (AUC) se zvýšila více než úměrně dávce. Takové nelineární účinky, pokud jde o clearance, jsou časté u monoklonálních protilátek cílených na povrchové molekuly buněk, jako jsou CD4. Toto chování je typické pro satureovatelnou kinetiku eliminace (kinetiku s omezenou kapacitou).

Zvláštní skupiny pacientů

Byla provedena populační farmakokinetická analýza s cílem prozkoumat možné účinky vybraných kovariát (věk, tělesná hmotnost, pohlaví, výchozí počet buněk CD4+) na farmakokinetiku ibalizumabu. Výsledky naznačují, že koncentrace ibalizumabu klesá s nárůstem tělesné hmotnosti. Rozmezí tělesné hmotnosti bylo v populačním modelu PK velmi úzké, a vliv tělesné hmotnosti proto nelze přesně určit. Nicméně je nepravděpodobné, že by účinek ovlivnil virologický výsledek, a proto úprava dávky není nutná.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny formální studie s cílem zhodnotit účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku ibalizumabu. Neočekává se, že by porucha funkce ledvin ovlivnila farmakokinetiku ibalizumabu.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny formální studie s cílem zhodnotit účinky poruchy funkce jater na farmakokinetiku ibalizumabu. Neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila farmakokinetiku ibalizumabu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika ibalizumabu u pediatrických pacientů nebyla hodnocena.

Starší pacienti

Farmakokinetika ibalizumabu u starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) je omezena ($n = 5$). Výsledky jsou podobné jako u dospělé populace (ve věku ≥ 18 až 65 let), nicméně definitivní závěry nelze odvodit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií hodnocení bezpečnosti *in vitro* a *in vivo* neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxicita pro reprodukci a vývoj

Studie prenatalního a postnatálního vývoje byly provedeny u makaka jávského. Ibalizumab byl podáván březím samicím v týdenní dávce 110 mg/kg od 20.–22. dne gestace až do porodu (přibližně 22 dávek/zvíře). Byla podávána tato dávka, protože se jedná o minimálně 10krát vyšší dávku, než je odhadovaná hodnota klinické AUC a C_{max} pro dávku 800 mg každé 2 týdny. Březí opice i jejich potomstvo, které byly hodnoceny po dobu 180 dní $\pm$ 2 dny po porodu, snášely ibalizumab obecně dobře. Při dávce 110 mg/kg se neobjevil žádný nežádoucí účinek (u matky, plodu či kojeného mláděte) související s ibalizumabem (NOAEL, No-Observed-Adverse-Effect Level). Hladiny buněk CD4+ u kojených mláďat léčených samic byly nicméně přípravkem BD14-91 oproti kontrolám dočasně sníženy, ale nebyl pozorován žádný další vliv na imunokompetenci kojených mláďat. Relevance tohoto účinku u těhotenství a kojení u člověka zůstává neznámý. Podle podmínek této studie byla hladina NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) pro účinky na vývoj 110 mg/kg.

Genotoxicita, kancerogenní potenciál

Studie genotoxicity a kancerogenity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
chlorid sodný
polysorbát 80
histidin
kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

5 roky

Naředěný roztok

Není-li roztok naředěného ibalizumabu podán okamžitě, uchovávejte jej při teplotě do 25 °C po dobu maximálně 4 hodin nebo v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu maximálně 24 hodin. Pokud byl naředěný roztok ibalizumabu uchováván v chladničce, ponechte jej před podáním při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) po dobu minimálně 30 minut, ale nikoli déle než 4 hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a přepravujte chlazené (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 2 ml (borosilikátové sklo třídy I) uzavřená zátkou (butylová pryž) a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Balení obsahuje 2 injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním je nutné léčivý přípravek vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice či zda se nezměnila jeho barva. Injekční lahvičky obsahující nenaředěný ibalizumab nebo infuzní vak obsahující naředěný ibalizumab musí být zlikvidovány, pokud je roztok zkalený, pokud dojde k výrazné změně zbarvení nebo v případě přítomnosti cizích částic.

Ibalizumab se podává intravenózně (i.v.) po naředění příslušného počtu injekčních lahviček v 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Příslušný počet injekčních lahviček nutných k přípravě jak nasycovací dávky 2 000 mg, tak udržovací dávky 800 mg naleznete v níže uvedené tabulce 4.

Tabulka 4. Doporučená dávka ibalizumabu a počet injekčních lahviček na jedno podání

Dávka ibalizumabu	Injekční lahvičky ibalizumabu (celkový objem, který je nutné natáhnout)
Nasycovací dávka 2 000 mg	10 injekčních lahviček (13,3 ml)
Udržovací dávka 800 mg	4 injekční lahvičky (5,32 ml)

Koncentrát infuzního roztoku ibalizumabu má připravit pro použití zdravotnický pracovník aseptickou technikou následujícím způsobem:

- Odstraňte odtrhovací uzávěr z injekční lahvičky a otřete tamponem s dezinfekcí.
- Vložte sterilní injekční jehlu do injekční lahvičky středem zátky a natáhněte 1,33 ml z každé lahvičky (POZNÁMKA: v lahvičce může zůstat malé reziduální množství, nepoužitou část zlikvidujte) a přeneste do 250ml intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu

sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Při přípravě infuzního roztoku ibalizumabu se nesmí k naředění používat jiné intravenózní ředící roztoky.

- Jakmile je roztok ibalizumabu naředěn, je nutné jej okamžitě podat.
- Částečně použité či prázdné injekční lahvičky od ibalizumabu a veškeré nevypotřebované množství naředěného roztoku ibalizumabu zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/19/1359/001

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

WuXi Biologics Co, Ltd

108 Meiliang Road,

MaShan Binhu District,

Wuxi Jiangsu, 214092,

Čína

Jméno a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

MIAS Pharma Limited

Suite 2 Stafford House, Strand Road,

Portmarnock, Co. Dublin, D13 H525

Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Držitel rozhodnutí o registraci má provést studii a předložit výsledky na základě údajů z registru přípravku s cílem dále charakterizovat účinnost ibalizumabu v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky určenými k léčbě dospělých infikovaných multirezistentním virem HIV-1, pro které není jinak možné vytvořit supresivní antiretrovirový režim. Tato studie má být provedena podle odsouhlaseného protokolu.	Předložení závěrečné zprávy: 31. října 2026

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (obsahuje 2 injekční lahvičky po 200 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trogarzo 200 mg koncentrát pro infuzní roztok
ibalizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje ibalizumabum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sacharóza
chlorid sodný
polysorbát 80
histidin
kyselina chlorovodíková
voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.
2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a přepravujte chlazené.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1359/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Trogarzo 200 mg sterilní koncentrát
ibalizumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Trogarzo 200 mg koncentrát pro infuzní roztok ibalizumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trogarzo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trogarzo používat
3. Jak se přípravek Trogarzo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trogarzo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Trogarzo a k čemu se používá

Co je přípravek Trogarzo

Přípravek Trogarzo obsahuje léčivou látku ibalizumab. Jedná se o typ proteinu zvaného „monoklonální protilátka“, který se může v těle vázat na specifický cíl. Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných „antiretrovirotika“.

K čemu se přípravek Trogarzo používá

Přípravek Trogarzo se používá u dospělých k léčbě infekce HIV, u níž nedošlo v minulosti k odpovědi na řadu přípravků k léčbě HIV.

Lékař Vám předepsal přípravek Trogarzo s cílem zlepšit kontrolu infekce HIV.

Přípravek Trogarzo se používá v kombinaci s dalšími léčivými přípravky.

Použije se spolu s dalšími léčivými přípravky určenými k léčbě infekce HIV zvanými „antiretrovirotika“.

Jak přípravek Trogarzo působí

Virus HIV infikuje buňky v krvi zvané „CD4“ nebo „T-buňky“. Přípravek Trogarzo se váže na receptor buněk CD4 a blokuje vstup viru HIV do Vašich krevních buněk a jejich infikování. Přípravek snižuje množství viru HIV ve Vašem těle a udržuje jeho hodnoty na nízké hladině. Tělu to pomáhá zvýšit počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou typem bílých krvinek, jež jsou důležité pro boj těla s infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trogarzo používat

Přípravek Trogarzo Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na ibalizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, než Vám bude přípravek Trogarzo podán.

Upozornění a opatření

Sledujte nežádoucí účinky

Přípravek Trogarzo může způsobit závažné nežádoucí účinky, o kterých musíte okamžitě informovat svého lékaře nebo zdravotní sestru. Mezi ně patří:

- **příznaky nové infekce** (zvané „imunorestituční zánětlivý syndrom“).

Pokud se u vás objeví některý z výše uvedených příznaků, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře (více informací viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4).

Děti a dospívající

Nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím ve věku do 18 let. Důvodem je, že přípravek Trogarzo nebyl u této věkové skupiny zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Trogarzo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud byste během používání přípravku Trogarzo mohla otěhotnět, musíte používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (například kondom) spolu s dalšími metodami antikoncepce zahrnujícími perorální antikoncepci (pilulky) nebo jinou hormonální antikoncepci (například implantáty, injekce), které zabrání otěhotnění.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Není známo, zda se přípravek Trogarzo vylučuje do mateřského mléka.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poraďte se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se po podání přípravku Trogarzo necítíte dostatečně dobře, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje. Častými nežádoucími účinky přípravku Trogarzo jsou bolest hlavy, závratě, pocit na zvracení nebo pocit únavy, přičemž tyto účinky mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Trogarzo má nízký obsah sodíku

Přípravek Trogarzo obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Trogarzo používá

Přípravek Trogarzo Vám bude podán pod dohledem zkušeného lékaře či zdravotní sestry.

Přípravek Trogarzo se používá v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, které se nazývají „antiretrovirotika“.

Kolik přípravku Trogarzo vám bude podáno

Doporučená dávka přípravku Trogarzo je:

- jednorázová dávka 2 000 mg při prvním podání,
- následně každé 2 týdny udržovací dávka 800 mg.

Přípravek Trogarzo se před použitím přidá do infuzního vaku obsahujícího roztok chloridu sodného (fyziologický roztok).

K dosažení požadované dávky je zapotřebí více než jedna injekční lahvička přípravku Trogarzo.

Jak Vám přípravek Trogarzo bude podáván

Infuze („kapačka“) bude podávána do žíly po dobu 15 až 30 minut. Váš lékař či zdravotní sestra Vás budou během infuze přípravku Trogarzo a po určité období po skončení infuze sledovat.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Trogarzo

- Je velmi důležité, aby Vám byl přípravek Trogarzo podáván každé 2 týdny dle pokynů Vašeho lékaře.
- Neměňte plán infuzí přípravku Trogarzo nebo dalšího antiretrovirového léčivého přípravku, aniž byste to nejprve probral(a) se svým lékařem.
- Pokud zmeškáte termín, okamžitě se u svého lékaře informujte, kdy Vám bude podána další dávka.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Trogarzo

Infuze přípravku Trogarzo Vám bude podávána tak dlouho, dokud lékař nedá pokyn k ukončení léčby. Pokud podávání ukončíte a v rámci léčby tak vznikne časová prodleva, může začít hladina viru HIV v krvi narůstat. Je to méně pravděpodobné, pokud dostáváte přípravek Trogarzo pravidelně a bez přerušení v léčbě.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře či zdravotní sestru:

- Při zahájení užívání léčivých přípravků proti viru HIV se mohou objevit příznaky nové infekce, změny v imunitním systému. Váš imunitní systém je nyní silnější a začíná bojovat s infekcemi, které byly dlouhou dobu v těle skryty (jedná se o takzvaný imunorestituční zánětlivý syndrom). Sledujte, zda se po použití přípravku Trogarzo neobjeví nové příznaky infekce, přičemž tyto příznaky se mohou u jednotlivých osob lišit v závislosti na typu skryté infekce. Může mezi ně patřit horečka, bolest hlavy, potíže s dýcháním, bolest břicha, kašel a zduření lymfatických uzlin (zduření na těle, krku, v podpaží nebo třísle).
- Alergická reakce (hypersenzitivita)

Další nežádoucí účinky

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře nebo zdravotní sestru:

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10):

- kožní vyrážka,
- průjem,
- pocit na zvracení nebo zvracení,
- závratě,
- bolest hlavy,
- pocit únavy,

- suchá kůže,
- dermatitida (zánět kůže) – typ ekzému projevující se suchou svědivou pokožkou,
- bolest a mravenčení rukou, chodidel či nohou.

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- třes,
- pocit závratě, mdloby či pocit nestability při změně polohy do stoje,
- sucho v ústech,
- pocit horka,
- skvrny na kůži či otok,
- svědící kůže nebo poškození kůže,
- podlitiny,
- poruchy srdečního rytmu,
- vysoký krevní tlak nebo časté změny krevního tlaku.

Pozorováno při testech:

- abnormální výsledky záznamu srdeční elektrické aktivity (elektrokardiogram).

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Trogarzo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trogarzo obsahuje

- Léčivou látkou je ibalizumabum.
- Jedna injekční lahvička obsahuje ibalizumabum 200 mg v 1,33 ml roztoku.
- Dalšími pomocnými látkami jsou sacharóza, chlorid sodný (viz bod 2 „Přípravek Trogarzo má nízký obsah sodíku“), polysorbát 80, histidin, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

Jak přípravek Trogarzo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Trogarzo je bezbarvý až světle žlutý, čirý až mírně opalizující koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (sterilní koncentrát) bez viditelných částic.

Balení obsahuje 2 skleněné injekční lahvičky v jedné krabici.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována (měsíc RRRR).

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky.

Způsob podání

Naředěný roztok ibalizumabu má podávat zdravotnický pracovník.

Ibalizumab se má podávat formou intravenózní (i.v.) infuze. Ibalizumab se nesmí podávat rychlou intravenózní injekcí ani jako bolus.

Doba trvání první infuze (nasyčovací dávky) nemá být kratší než 30 minut. Pokud se neobjeví nežádoucí účinky související s infuzí, lze zkrátit délku trvání následných infuzí (udržovacích dávek) na alespoň 15 minut.

Po dokončení infuze propláchněte 30 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Alespoň při první infuzi musejí být všichni pacienti během podávání ibalizumabu a po dobu jedné hodiny po jeho skončení sledováni. Dojde-li k reakci, je třeba infuzi ukončit a zahájit odpovídající léčbu. Profylaktická medikace před každou infuzí se nedoporučuje. Pokud se u pacienta neobjeví nežádoucí účinky související s infuzí, lze dobu jeho sledování po podání infuze zkrátit na 15 minut.

Návod k naředění ibalizumabu před použitím

Ibalizumab se podává intravenózně (i.v.) po naředění příslušného počtu injekčních lahviček v 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Příslušný počet injekčních lahviček nutných k přípravě jak nasycovací dávky 2 000 mg, tak udržovací dávky 800 mg naleznete v níže uvedené tabulce.

Doporučená dávka ibalizumabu a počet injekčních lahviček na jedno podání

Dávka ibalizumabu	Injekční lahvičky ibalizumabu (celkový objem, který je nutné natáhnout)
Nasyčovací dávka 2 000 mg	10 injekčních lahviček (13,3 ml)
Udržovací dávka 800 mg	4 injekční lahvičky (5,32 ml)

Koncentrát infuzního roztoku ibalizumabu má připravit zdravotnický pracovník aseptickou technikou následujícím způsobem:

- Odstraňte odtrhovací uzávěr (flip-off) z injekční lahvičky a otřete tamponem s dezinfekcí.
- Vložte sterilní injekční jehlu do injekční lahvičky středem zátky a natáhněte 1,33 ml z každé lahvičky (POZNÁMKA: v lahvičce může zůstat malé reziduální množství, nepoužitou část zlikvidujte) a přeneste do 250ml intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Při přípravě infuzního roztoku ibalizumabu se nesmí k naředění používat jiné intravenózní ředící roztoky.
- Jakmile je roztok ibalizumabu naředěn, je nutné jej okamžitě podat.
- Částečně použité či prázdné injekční lahvičky od ibalizumabu a veškeré nevypotřebované množství naředěného roztoku ibalizumabu zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

Opatření, která je třeba přijmout před manipulací s léčivým přípravkem nebo jeho podáním

Před podáním je nutné léčivý přípravek vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice či zda se nezměnila jeho barva. Injekční lahvičky obsahující nenaředěný ibalizumab nebo infuzní vak obsahující naředěný ibalizumab musí být zlikvidovány, pokud je roztok zkalený, pokud dojde k výrazné změně zbarvení nebo v případě přítomnosti cizích částic.

Léčivý přípravek již není registrován