

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trogarzo 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg ιβαλιζουμάβης (ανά 1,33 mL διαλύματος).

Η ιβαλιζουμάβη παράγεται σε μη εκκρινικά μυελωματικά κύτταρα (NSO) επιμύων με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Άχρωμο έως υποκίτρινο, διάφανο έως ελαφρώς ιριδίζον υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trogarzo, σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων που έχουν προσβληθεί από πολυανθεκτική λοίμωξη HIV-1 και για τους οποίους δεν είναι εφικτός ο καθορισμός ενός κατασταλτικού αντιικού θεραπευτικού σχήματος (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση ιβαλιζουμάβης είναι μία εφάπαξ δόση έναρξης 2.000 mg, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 800 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Εάν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι δεν υφίσταται πρόσθετο κλινικό όφελος για τον ασθενή όσον αφορά τη μείωση του ιικού φορτίου, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με ιβαλιζουμάβη (βλ. παράγραφο 5.1).

Παραλείψη δόσης

Εάν παραλειφθεί η δόση συντήρησης (800 mg ιβαλιζουμάβης) για 3 ή περισσότερες ημέρες πέρα από το προγραμματισμένο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα, θα πρέπει να χορηγηθεί δόση έναρξης (2.000 mg ιβαλιζουμάβης) το συντομότερο δυνατόν. Στη συνέχεια, χορηγείται δόση συντήρησης (800 mg) κάθε 2 εβδομάδες.

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιβαλιζουμάβης σε γηριατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιβαλιζουμάβης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση

Το αραιωμένο διάλυμα ιβαλιζουμάβης πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Η ιβαλιζουμάβη πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Η ιβαλιζουμάβη δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (push ή bolus).

Η πρώτη έγχυση (δόση έναρξης) πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 30 λεπτά. Εάν δεν εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση, η διάρκεια των επακόλουθων εγχύσεων (δόσεις συντήρησης) μπορεί να μειωθεί, αλλά σε όχι λιγότερο από 15 λεπτά.

Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, ξεπλύνετε με 30 mL ενέσιμου διαλύματος νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%).

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της χορήγησης ιβαλιζουμάβης και για 1 ώρα μετά, τουλάχιστον για την πρώτη έγχυση. Σε περίπτωση αντίδρασης, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται στον ασθενή κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Δεν απαιτείται προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή πριν από κάθε έγχυση. Εάν ο ασθενής δεν εκδηλώσει ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση, ο χρόνος παρακολούθησης μετά την έγχυση μπορεί να μειωθεί σε 15 λεπτά.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού (IRIS)

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (cART) μπορεί να εκδηλωθεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, οι αντιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της cART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες ή/και εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *pneumocystis jiroveci*. Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα πρέπει να τίθενται υπό αξιολόγηση και θεραπεία πρέπει να ξεκινά όταν κρίνεται απαραίτητη. Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού (IRIS) αναφέρθηκε σε 2 από τα 153 άτομα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ιβαλιζουμάβη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών φάσης 2β και 3 (βλ. παράγραφο 4.8).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Η ιβαλιζουμάβη περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε δόση έναρξης 2.000 mg ή σε δόση συντήρησης των 800 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερη νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Βάσει του μηχανισμού δράσης και της κατανομής της ιβαλιζουμάβης στα κύτταρα-στόχους, η ιβαλιζουμάβη δεν αναμένεται να έχει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Συνιστάται οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ιβαλιζουμάβης σε έγκυες γυναίκες.

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη (IgG) μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντιακό φραγμό. Δεν συνιστάται η χρήση της ιβαλιζουμάβης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβαλιζουμάβη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση και μειώνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις αμέσως μετά. Κατά συνέπεια, ο κίνδυνος για τα βρέφη που θηλάζουν κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης περιόδου δεν μπορεί να αποκλειστεί και η ιβαλιζουμάβη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ιβαλιζουμάβης στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ιβαλιζουμάβη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιβαλιζουμάβη έχουν αναφερθεί συμβάντα ζάλης, ναυτίας, κόπωσης και κεφαλαλγίας (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς που παρουσιάζουν τα ως άνω συμπτώματα συνιστάται να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξάνθημα (9,2%), διάρροια (3,9%), ζάλη (3,9%), κεφαλαλγία (3,9%), ναυτία (3,9%), κόπωση (2,0%) και έμετος (2,0%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών της ιβαλιζουμάβης σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία, φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού (βλ. κατωτέρω και παράγραφο 4.4).	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία	Συχνές
	τρόμος	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	κοιλιακές έκτακτες συστολές, ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση, ασταθής υπέρταση, ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, ναυτία, έμετος	Συχνές
	ξηροστομία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα**, δερματίτιδα, ξηροδερμία	Συχνές
	βλατίδα, κνησμός, οζώδες ερύθημα	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση	Συχνές
	αίσθημα θερμού	Όχι συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	μώλωπας	Όχι συχνές

* Η συχνότητα υπολογίστηκε βάσει δεδομένων ασφάλειας 24 εβδομάδων από 153 άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη φάσης 2β TMB-202 (n = 113) και τη μελέτη φάσης 3 TMB-301 (n=40), καθώς και βάσει δεδομένων ασφάλειας τουλάχιστον 48 εβδομάδων από 27 άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη TMB-301 και τα οποία μεταφέρθηκαν στη μελέτη διευρυμένης πρόσβασης TMB-311.

**Περιλαμβάνει το σύνολο των όρων «εξάνθημα», «ερυθηματώδες εξάνθημα», «γενικευμένο εξάνθημα», «κηλιδώδες εξάνθημα», «κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα», «βλατιδώδες εξάνθημα» και «κνηστώδες εξάνθημα».

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

Τα εξανθήματα ήταν συχνά. Γενικά, τα εξανθήματα ήταν πρώιμης έναρξης (ήτοι εκδηλώθηκαν εντός 1 έως 3 εβδομάδων από την πρώτη δόση της ιβαλιζουμάβης), ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και υποχώρησαν εντός 1 έως 3 εβδομάδων με τη συνεχή χορήγηση ιβαλιζουμάβης. Σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς και, εφόσον κριθεί σκόπιμο, η χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας (π.χ. κορτικοστεροειδή ή/και αντιισταμινικά φάρμακα).

Από τα 153 άτομα που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες φάσης 2β και 3, ένα άτομο εμφάνισε σοβαρό εξάνθημα (όχι βαριάς μορφής). Το εν λόγω άτομο παρουσίασε 8 ανεπιθύμητες ενέργειες υπό μορφή εξανθήματος, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται 1 συμβάν κηλιδώδους εξανθήματος, 1 συμβάν γενικευμένου εξανθήματος και 6 συμβάντα κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος σε διαφορετικά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιβαλιζουμάβη. Δεν ελήφθησαν μέτρα για την αντιμετώπιση των εν λόγω συμβάντων που οφείλονται στην ιβαλιζουμάβη.

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού (IRIS)

Δύο από τα 153 άτομα ανέπτυξαν φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού (IRIS, βλ. παράγραφο 4.4), το οποίο εκδηλώθηκε υπό μορφή έξαρσης προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (βαριάς μορφής) και κρυπτοκοκκικής δερματικής λοίμωξης (βαριάς μορφής), αντίστοιχα. Και στα δύο άτομα διακόπηκε η θεραπεία με ιβαλιζουμάβη.

Υπερευαισθησία

Ένα από τα 153 άτομα εμφάνισε υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση) την Ημέρα 21 (ήτοι 7 ημέρες μετά τη 2^η έγχυση ιβαλιζουμάβης). Ως αποτέλεσμα, διακόπηκε η θεραπεία με ιβαλιζουμάβη.

Ανοσογονικότητα

Και τα 153 άτομα που μετείχαν στις κλινικές δοκιμές φάσης 2β και 3 υποβάλλονταν σε εξετάσεις για την παρουσία αντισωμάτων IgG κατά της -ιβαλιζουμάβης καθ' όλη τη διάρκεια της συμμετοχής τους. Αντισώματα αντι-ιβαλιζουμάβης βρέθηκαν σε ένα μόνο άτομο. Το άτομο δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το θετικό αποτέλεσμα της ανοσογονικότητας. Το άτομο έλαβε θεραπεία με ιβαλιζουμάβη για επιπλέον 1,5 χρόνο πριν αποσυρθεί οικειοθελώς με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (<50 αντίγραφα/mL).

Εργαστηριακά παθολογικά ευρήματα

Η αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης βαθμού 3 ήταν συχνό εύρημα σε άτομα με υποκείμενη νεφρική νόσο, με παράγοντες κινδύνου για νεφρική νόσο ή/και σε άτομα που λάμβαναν ταυτόχρονα φαρμακευτικές αγωγές με γνωστή νεφροτοξική επίδραση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας ιβαλιζουμάβης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν ενδείξεις ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. Συνήθη υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται κατά περίπτωση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστημική χρήση, άλλα αντιικά. Κωδικός ATC: J05AX23

Μηχανισμός δράσης

Η ιβαλιζουμάβη, ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G ισotyπου 4 (IgG4), είναι αναστολέας εισόδου του HIV-1 στην περιοχή 2 των CD4 κυττάρων. Η ιβαλιζουμάβη εμποδίζει τη μόλυνση των CD4⁺ T-κυττάρων από τον HIV-1, διότι προσκολλάται στην περιοχή 2 των CD4 και, μετά την προσκόλληση, παρεμβαίνει στα στάδια που απαιτούνται για την είσοδο των ιικών σωματιδίων του HIV-1 στα κύτταρα-ξενιστές, αποτρέποντας έτσι την ιική μετάδοση που λαμβάνει χώρα διά της κυτταρικής σύντηξης.

Μελέτες χαρτογράφησης επιτόπων υποδεικνύουν ότι η ιβαλιζουμάβη προσκολλάται σε έναν επίτοπο που εντοπίζεται κυρίως στην περιοχή 2 του εξωκυττάρου τμήματος του υποδοχέα CD4. Ο επίτοπος βρίσκεται στην επιφάνεια του CD4, απέναντι από το σημείο της περιοχής 1 που απαιτείται για την προσκόλληση των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης II στον υποδοχέα CD4 και, ως εκ τούτου, δεν παρεμβαίνει στις ανοσολογικές λειτουργίες του CD4.

Η ιβαλιζουμάβη δρα κατά των απομονωμένων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (υποτύποι A, B, C, D, E, ή O). Επίσης, δρα κατά του HIV-1 που είναι ανθεκτικός στα τρέχοντα εγκεκριμένα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα και επιδεικνύει αντιρετροϊκή δράση έναντι στελεχών του HIV-1 που παρουσιάζουν R5 τροπισμό, X4 τροπισμό και διπλό τροπισμό.

Από τα αποτελέσματα των φαινοτυπικών και γονοτυπικών εξετάσεων δεν προέκυψαν ενδείξεις διασταυρούμενης ανθεκτικότητας μεταξύ της ιβαλιζουμάβης και οποιασδήποτε από τις εγκεκριμένες κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων.

Ανθεκτικότητα

Μειωμένη ευαισθησία στην ιβαλιζουμάβη, όπως αυτή καθορίζεται από τη μείωση της Μέγιστης Ποσοστιαίας Αναστολής (MPI), παρατηρήθηκε στην πλειονότητα των ατόμων που εμφάνισαν ιολογική αποτυχία, μπορεί δε να σχετίζεται με γονοτυπικές μεταβολές στην αλληλουχία που κωδικοποιεί το περίβλημα του HIV-1, με αποτέλεσμα την απώλεια των εν δυνάμει N-συνδεδεμένων σημείων γλυκοζυλίωσης (PNGS) στον βρόχο V5 της γλυκοπρωτεΐνης gp120. Σε περίπτωση ανάπτυξης ανθεκτικότητας, δεν αναμένεται υπολειπόμενη επίδραση που να σχετίζεται με την ιβαλιζουμάβη. Η μειωμένη ευαισθησία στην ιβαλιζουμάβη ήταν κοινό εύρημα στην πλειονότητα των ασθενών με ιολογική αποτυχία έως την Εβδομάδα 24 της βασικής μελέτης.

Η μειωμένη ευαισθησία στην ιβαλιζουμάβη δεν μεταβάλλει την ευαισθησία σε άλλους εγκεκριμένους παράγοντες και δεν συνεπάγεται επιλογή ιικών απομονωμένων στελεχών ανεξάρτητων των CD4.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δοκιμή -301

Η δοκιμή φάσης 3 TMB-301 ήταν μια μονού σκέλους, πολυκεντρική κλινική δοκιμή που διενεργήθηκε σε 40 προσβεβλημένους από HIV ασθενείς με πολυανθεκτικό HIV-1 που είχαν προηγουμένως λάβει εκτεταμένη θεραπεία. Τα άτομα έπρεπε να έχουν ιικό φορτίο μεγαλύτερο από 1.000 αντίγραφα/mL και τεκμηριωμένη ανθεκτικότητα σε τουλάχιστον μια αντιρετροϊκή φαρμακευτική αγωγή από τις τρεις κατηγορίες των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών αγωγών, όπως αυτές μετρώνται στις δοκιμασίες ανθεκτικότητας. Τα άτομα έπρεπε να έχουν προηγουμένως λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες και να παρουσιάζουν ή να έχουν προσφάτως παρουσιάσει αποτυχία της θεραπείας (ήτοι τις τελευταίες 8 εβδομάδες).

Η δοκιμή συνίστατο από τρεις διαφορετικές περιόδους:

- Περίοδος ελέγχου (Ημέρα 0 έως Ημέρα 6): Τα άτομα τέθηκαν υπό παρακολούθηση βάσει της τρέχουσας αποτυχημένης θεραπείας ή δεν έλαβαν θεραπεία εάν είχαν αποτύχει και είχαν διακόψει τη θεραπεία εντός 8 εβδομάδων πριν από τη διαδικασία επιλογής τους. Επρόκειτο για περίοδο παρατήρησης με σκοπό τον προσδιορισμό του ιικού φορτίου του HIV κατά την έναρξη.
- Περίοδος λειτουργικής μονοθεραπείας (Ημέρα 7 έως Ημέρα 13): Όλα τα άτομα έλαβαν δόση έναρξης ιβαλιζουμάβης ίση με 2.000 mg την Ημέρα 7. Τα άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν στην αντιρετροϊκή αγωγή συνέχισαν να λαμβάνουν την ανεπαρκή θεραπευτική αγωγή τους, επιπροσθέτως της δόσης έναρξης της ιβαλιζουμάβης. Στην εν λόγω περίοδο προσδιορίστηκε η ιολογική δράση της ιβαλιζουμάβης.
- Περίοδος συντήρησης (Ημέρα 14 έως Εβδομάδα 25): Την Ημέρα 14 της περιόδου θεραπείας αξιολογήθηκε το ιικό φορτίο για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και, εν συνεχεία, η υποκείμενη θεραπευτική αγωγή βελτιστοποιήθηκε ώστε να περιλαμβάνει τουλάχιστον ένα φάρμακο στο οποίο ο ασθενής παρουσίαζε ευαισθησία. Επιτράπηκε η χρήση νέου υπό διερεύνηση φαρμάκου ως συστατικού της βελτιστοποιημένης υποκείμενης θεραπευτικής αγωγής. Από την Ημέρα 21 έως και την Εβδομάδα 25, τα άτομα λάμβαναν δόση συντήρησης ιβαλιζουμάβης ίσης με 800 mg κάθε δύο εβδομάδες. Κατά την ως άνω περίοδο προσδιορίστηκε η ασφάλεια και η διάρκεια της ιολογικής καταστολής της ιβαλιζουμάβης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με βελτιστοποιημένη θεραπευτική αγωγή.

Η πλειονότητα των ατόμων στη δοκιμή TMB-301 ήταν άνδρες (85%), λευκοί (55%) και ηλικίας μεταξύ 23 και 65 ετών (μέση [τυπική απόκλιση] ηλικία: 50,5 [11,0] έτη). Κατά την έναρξη, το διάμεσο [Ελάχιστο-Μέγιστο] ιικό φορτίο και οι τιμές των CD4⁺ T-κυττάρων ήταν 35.350 [304 - 743.000] αντίγραφα/mL και 73 [0 - 676] κύτταρα/mm³, αντίστοιχα. Τα άτομα είχαν προηγουμένως λάβει εκτεταμένη θεραπεία: 53% των συμμετεχόντων είχαν υποβληθεί σε αγωγή με 10 ή περισσότερα αντιρετροϊκά φάρμακα πριν από την έναρξη τους στη μελέτη· 98% των ατόμων είχαν υποβληθεί σε αγωγή με NRTI, 98% σε αγωγή με PI, 80% σε αγωγή με NNRTI, 78% σε αγωγή με INSTI, 30% σε αγωγή με αναστολείς σύντηξης gp41 και 20% σε αγωγή με ανταγωνιστές των συν-υποδοχέων CCR5.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν μείωση $\geq 0,5 \log_{10}$ του ιικού φορτίου από την έναρξη έως τη λήξη της «Περίόδου λειτουργικής μονοθεραπείας» σε σύγκριση με την αναλογία των ατόμων που πέτυχαν μείωση $\geq 0,5 \log_{10}$ από την έναρξη έως τη λήξη της «Περίόδου ελέγχου», όπως ορίζεται ανωτέρω. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου παρουσιάζονται στον πίνακα 2 κατωτέρω.

Πίνακας 2. Αναλογία των ατόμων που πέτυχαν μείωση $\geq 0,5 \log_{10}$ του ιικού φορτίου στη λήξη της περιόδου ελέγχου και της περιόδου λειτουργικής μονοθεραπείας

	Αναλογία των ατόμων που πέτυχαν μείωση $\geq 0,5 \log_{10}$ του ιικού φορτίου N=40	95% Διάστημα εμπιστοσύνης*
Λήξη περιόδου ελέγχου	1/40 (3%)	0,06%, 13%
Λήξη περιόδου λειτουργικής μονοθεραπείας	33/40 (83%)**	67%, 93%

*Ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης 95%:

** $p < 0,0001$ βάσει του τεστ McNemar για τη σύγκριση της αναλογίας των ατόμων που πέτυχαν μείωση $\geq 0,5 \log_{10}$ του ιικού φορτίου στη λήξη της περιόδου ελέγχου και της περιόδου λειτουργικής μονοθεραπείας.

Πενήντα πέντε τοις εκατό των ατόμων πέτυχαν μείωση $\geq 1 \log_{10}$ του ιικού φορτίου, ενώ 48% των ατόμων πέτυχαν μείωση $\geq 2 \log_{10}$ του ιικού φορτίου την Εβδομάδα 25. Παρατηρήθηκε αύξηση του μέσου αριθμού των CD4⁺ T-κυττάρων κατά 62 κύτταρα/mm³ από την έναρξη έως την Εβδομάδα 25 (ανάλυση με πρόθεση θεραπείας, ITT). Τα αποτελέσματα της Εβδομάδας 25 παρατίθενται στον πίνακα 3. Τα άτομα με τιμές CD4 < 50 κύτταρα/mm³ κατά την έναρξη είχαν λιγότερες πιθανότητες να πετύχουν < 200 αντίγραφα HIV-1 RNA/mL (ή < 50 αντίγραφα/mL) συγκριτικά με τα άτομα που είχαν > 50 κύτταρα/mm³.

Πίνακας 3. Ιολογική ανταπόκριση την Εβδομάδα 25 σε σχέση με τις τιμές των κυττάρων CD4 κατά την έναρξη, ανθεκτικότητα σε αναστολείς της ιντεγκράσης και Συνολική Βαθμολογία Ευαισθησίας (OSS)* για τη μελέτη TMB-301

	Αριθ. ατόμων που πέτυχαν <50 αντίγραφα HIV-1 RNA/mL (n/N)	Αριθ. ατόμων που πέτυχαν <200 αντίγραφα HIV-1 RNA/mL (n/N)
Ιολογική ανταπόκριση	17/40 (43%)	20/40 (50%)
Αριθμός κυττάρων CD4 (κύτταρα/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 (αντίγραφα/mL)		
< 100.000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
≥ 100.000	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Ανθεκτικότητα		
Με ανθεκτικότητα σε INSTI	11/27 (41%)	12/27 (44%)
Άνευ ανθεκτικότητας σε INSTI	6/13 (46%)	8/13 (62%)

OSS (Συνολική Βαθμολογία ευαισθησίας):		
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%)

* Η OSS υποδεικνύει τον αριθμό των πλήρως δραστικών φαρμάκων με τη Βελτιστοποιημένη Θεραπευτική Αγωγή (OBR) ενός ατόμου, βάσει των τρεχόντων και διαθέσιμων ιστορικών αποτελεσμάτων δοκιμών ανθεκτικότητας. Όταν ήταν εφικτή η δοκιμή με την εφαρμογή αμφοτέρων των μεθόδων, για την κατάδειξη της ευαισθησίας στο φάρμακο απαιτούνταν γονοτυπικές και φαινοτυπικές δοκιμές. Για παράδειγμα, βαθμολογία OSS 2 θα υποδείκνυε ότι το απομονωμένο στέλεχος του HIV-1 που εξετάστηκε ήταν πλήρως ευαίσθητο σε δύο φάρμακα της OBR.

Δοκιμή TNX-355.03

Η μελέτη TNX-355.03 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολλαπλών δόσεων μελέτη με 3 σκέλη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας, η οποία διενεργήθηκε σε 82 άτομα με HIV-1 που παρουσίαζαν αποτυχία ή είχαν αποτύχει με την αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστικότητας. Όλα τα άτομα έλαβαν OBR σε συνδυασμό με 1 από τα ακόλουθα θεραπευτικά σχήματα: εναλλασσόμενες ενδοφλέβιες (IV) εγχύσεις 15 mg ιβαλιζουμάβης/kg και εικονικού φαρμάκου, εβδομαδιαίως για τις πρώτες 9 δόσεις (κατά την επίσκεψη του ασθενούς την Εβδομάδα 8) και, στη συνέχεια, ενδοφλέβιες εγχύσεις 15 mg ιβαλιζουμάβης/kg κάθε 2 εβδομάδες (Σκέλος Α)· εβδομαδιαίως ενδοφλέβιες εγχύσεις 10 mg ιβαλιζουμάβης/kg για τις πρώτες 9 δόσεις (κατά την επίσκεψη του ασθενούς την Εβδομάδα 8) και, στη συνέχεια, ενδοφλέβιες εγχύσεις 10 mg ιβαλιζουμάβης/kg κάθε 2 εβδομάδες (Σκέλος Β)· ή εβδομαδιαίως ενδοφλέβιες εγχύσεις εικονικού φαρμάκου για τις πρώτες 9 δόσεις (κατά την επίσκεψη του ασθενούς την Εβδομάδα 8) και, στη συνέχεια, ενδοφλέβιες εγχύσεις εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (Σκέλος εικονικού φαρμάκου). Και στα τρία σκέλη της μελέτης οι ασθενείς έλαβαν επίσης OBR. Αρχής γενομένης από την Εβδομάδα 16, οι ασθενείς του σκέλους του εικονικού φαρμάκου που παρουσίαζαν ιολογική αποτυχία είχαν την επιλογή να λάβουν 15 mg ιβαλιζουμάβης/kg ανοικτής ετικέτας κάθε 2 εβδομάδες ή/και να μεταβούν σε νέα OBR. Οι ασθενείς του σκέλους Α και του σκέλους Β που παρουσίαζαν ιολογική αποτυχία είχαν την επιλογή να μεταβούν σε νέα OBR.

Την Εβδομάδα 2, η μέση μείωση του ιικού φορτίου ήταν 0,87 log₁₀ αντίγραφα/mL στο Σκέλος Α· 1,15 log₁₀ αντίγραφα/mL στο Σκέλος Β· και 0,38 log₁₀ αντίγραφα/mL στο Σκέλος του εικονικού φαρμάκου (p=0,003 έναντι Σκέλους Α, p<0,001 έναντι Σκέλους Β).

Την Εβδομάδα 16, ήτοι πριν από την πιθανή μετάβαση των ασθενών από το σκέλος του εικονικού φαρμάκου στα 15 mg ιβαλιζουμάβης/kg κάθε 2 εβδομάδες ή/και πριν από την αλλαγή της OBR για όλους τους ασθενείς, η μέση μείωση του ιικού φορτίου ήταν 1,07 log₁₀ αντίγραφα/mL στο Σκέλος Α· 1,33 log₁₀ αντίγραφα/mL στο σκέλος Β· και 0,26 log₁₀ αντίγραφα/mL στο Σκέλος του εικονικού φαρμάκου (p=0,002 έναντι Σκέλους Α, p<0,001 έναντι Σκέλους Β).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Trogarzo σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία από τη λοίμωξη HIV-1 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Τηρώντας το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (εφάπαξ αρχική δόση 2.000 mg, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 800 mg κάθε 2 εβδομάδες), οι συγκεντρώσεις της ιβαλιζουμάβης σταθεροποιήθηκαν μετά την πρώτη δόση συντήρησης των 800 mg, με μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις

άνω των 30 µg/mL καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος μεταξύ των δόσεων. Ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (T_{max}) ήταν 1 ώρα και 10 λεπτά για τις δόσεις των 2.000 mg και 800 mg, αντίστοιχα. Η ιβαλιζουμάβη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι εξ ορισμού 100%.

Κατανομή

Βάσει της διενεργηθείσας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης, ο όγκος της κατανομής της ιβαλιζουμάβης είναι περίπου 4,8 L, ήτοι συγκρίσιμος με τον αγγειακό χώρο.

Βιομετασχηματισμός

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες μεταβολισμού, διότι η ιβαλιζουμάβη είναι πρωτεΐνη. Αναμένεται διάσπαση της ιβαλιζουμάβης σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση των εφάπαξ δόσεων 10 και 25 mg ιβαλιζουμάβης/kg, η κάθαρση είναι 0,5 έως 0,36 mL/h/kg και ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής 37,8 και 64,1 ώρες, αντίστοιχα. Η αποβολή είναι μη γραμμική και εξαρτώμενη της συγκέντρωσης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβαλιζουμάβη που χορηγείται ως μονοπαραγοντική θεραπεία παρουσιάζει μη γραμμικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε δοσολογία μεταξύ 0,3-25 mg/kg. Μετά τη χορήγηση της ιβαλιζουμάβης, σε κλινικά συναφές δοσολογικό εύρος 800-2.000 mg, η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) παρουσίασε δοσοεξαρτώμενη αύξηση, ενώ η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) παρουσίασε μεγαλύτερη αύξηση από τον δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Αυτές οι μη γραμμικές επιδράσεις στην κάθαρση είναι συνήθεις στα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τα μόρια της κυτταρικής επιφάνειας, όπως είναι τα CD4. Η εν λόγω συμπεριφορά είναι χαρακτηριστική της κορέσιμης (περιορισμένης ικανότητας) κινητικής της αποβολής.

Ειδικοί πληθυσμοί

Διενεργήθηκε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση για τη διερεύνηση των δυνητικών επιδράσεων επιλεγμένων συµμεταβλητών στη φαρμακοκινητική της ιβαλιζουμάβης (ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, τιμές των κυττάρων CD4⁺ κατά την έναρξη). Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η συγκέντρωση της ιβαλιζουμάβης μειώνεται όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Στο μοντέλο της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης το εύρος του σωματικού βάρους ήταν εξαιρετικά μικρό και, ως εκ τούτου, η επίδραση του σωματικού βάρους ενδέχεται να μην έχει εκτιμηθεί με ακρίβεια. Ωστόσο, είναι απίθανο να έχει επίπτωση στα ιολογικά αποτελέσματα και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες για τις επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ιβαλιζουμάβης. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της ιβαλιζουμάβης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες για τις επιδράσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ιβαλιζουμάβης. Η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της ιβαλιζουμάβης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιβαλιζουμάβης δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιβαλιζουμάβης σε γηριατρικούς ασθενείς (≥ 65 ετών) είναι περιορισμένη ($n = 5$). Τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με εκείνα του ενήλικου πληθυσμού (≥ 18 έως 65 ετών). Ωστόσο, η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων δεν είναι εφικτή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σύμφωνα με τις *in vitro* και *in vivo* συμβατικές μελέτες αξιολόγησης της ασφαλείας, από τα μη κλινικά δεδομένα δεν προκύπτει κάποιος ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην ανάπτυξη

Μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης διενεργήθηκε σε πιθήκους cynomolgus. Εβδομαδιαία δόση 110mg ιβαλιζουμάβης/kg χορηγήθηκε σε εγκύους πιθήκους από την Ημέρα 20-22 της κύησης έως και τον τοκετό (περίπου 22 δόσεις/ζώο). Η δόση που χορηγήθηκε ήταν τουλάχιστον 10πλάσια της εκτιμώμενης ελεύθερης AUC σε κλινικό επίπεδο και της C_{max} για τη δόση των 800 mg που χορηγούνταν κάθε 2 εβδομάδες. Η ιβαλιζουμάβη ήταν γενικά καλά ανεκτή τόσο στις εγκύους πιθήκους όσο και στους απογόνους τους κατά την αξιολόγησή τους την Ημέρα 180 $\pm$ 2 μετά τον τοκετό. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ιβαλιζουμάβη (στη μητέρα, το έμβρυο ή το βρέφος) μετά τη χορήγηση δόσης ίσης με 110 mg/kg (επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, NOAEL). Ωστόσο, τα κύτταρα CD4⁺ σε βρέφη πιθήκων που έλαβαν αγωγή ήταν προσωρινά κατεσταλμένα από την Ημέρα Μετά τη Γέννηση 14-91 έναντι των μαρτύρων. Ωστόσο, δεν υπήρξε περαιτέρω αντίκτυπος στην ανοσοεπάρκεια των βρεφών. Η συνάφεια αυτής της επίδρασης με την κύηση και τη γαλουχία στον άνθρωπο παραμένει άγνωστη. Σύμφωνα με τους όρους της παρούσας μελέτης, το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) όσον αφορά την ανάπτυξη ήταν 110 mg/kg.

Γονοτοξικότητα, ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Νάτριο χλωριούχο
Πολυσορβικό 80
Ιστιδίνη
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί

5 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Εάν δεν χορηγηθεί αμέσως, φυλάξτε το αραιωμένο διάλυμα ιβαλιζουμάβης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C για έως 4 ώρες, ή εντός ψυγείου (2°C έως 8°C) για έως 24 ώρες. Εάν φυλάσσεται σε ψυγείο, πριν από τη χορήγηση αφήστε το αραιωμένο διάλυμα ιβαλιζουμάβης σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C) για τουλάχιστον 30 λεπτά, αλλά όχι περισσότερο από 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται και να μεταφέρεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο των 2 mL (βοριοπυριτικό γυαλί τύπου I), σφραγισμένο με πώμα (ελαστικό βουτύλιο) και αποσπώμενο κάλυμμα από αλουμίνιο.

Συσκευασία 2 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χορήγηση για ενδεχόμενη ύπαρξη σωματιδιακής ύλης και αλλοίωση του χρώματός του. Τα φιαλίδια που περιέχουν μη αραιωμένο διάλυμα ιβαλιζουμάβης ή ο ασκός έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα ιβαλιζουμάβης πρέπει να απορρίπτονται εάν το διάλυμα είναι θολό, εάν παρατηρείται εμφανής αλλοίωση του χρώματός του ή εάν υπάρχει ξένη σωματιδιακή ύλη.

Η ιβαλιζουμάβη χορηγείται ενδοφλεβίως (IV) μετά την αραιώση του κατάλληλου αριθμού φιαλιδίων σε 250 mL ενέσιμου διαλύματος νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%). Για τον κατάλληλο αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για την παρασκευή της δόσης έναρξης των 2.000 mg και των δόσεων συντήρησης 800 mg, βλ. παρακάτω Πίνακας 4.

Πίνακας 4. Συνιστώμενη δόση ιβαλιζουμάβης και αριθμός φιαλιδίων ανά χορήγηση

Δόση ιβαλιζουμάβης	Φιαλίδια ιβαλιζουμάβης (Συνολικός όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί)
Δόση έναρξης 2.000 mg	10 φιαλίδια (13,3 mL)
Δόση συντήρησης 800 mg	4 φιαλίδια (5,32 mL)

Το πυκνό διάλυμα ιβαλιζουμάβης για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση άσηπτης τεχνικής ως ακολούθως:

- Αφαιρέστε το αποσπώμενο κάλυμμα από το φιαλίδιο και καθαρίστε το πόμα με τολύπιο εμποτισμένο με οινόπνευμα.
- Εισαγάγετε την αποστειρωμένη βελόνη της σύριγγας στο φιαλίδιο από το κέντρο του πόματος, αναρροφήστε 1,33 mL διαλύματος από κάθε φιαλίδιο (ΣΗΜΕΙΩΣΗ: μικρός υπολειπόμενος όγκος ενδέχεται να παραμείνει στο φιαλίδιο· απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα) και μεταφέρετε το διάλυμα εντός ασκού ενδοφλέβιας έγχυσης χωρητικότητας 250 mL που περιέχει ενέσιμο διάλυμα νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%). Για την παρασκευή του διαλύματος ιβαλιζουμάβης προς έγχυση δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλοι ενδοφλέβιοι διαλύτες.
- Το διάλυμα ιβαλιζουμάβης πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την αραιώσή του.
- Απορρίψτε τα μερικώς χρησιμοποιημένα ή άδεια φιαλίδια ιβαλιζουμάβης και οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου διαλύματος ιβαλιζουμάβης σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1359/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Σεπτεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης

νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Καταληκτική ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της αποτελεσματικότητας της ιβαλιζουμάβης σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ενηλίκων προσβεβλημένων από λοίμωξη HIV-1, για τους οποίους δεν μπορεί να καθοριστεί ένα κατασταλτικό αντιρετροϊκό σχήμα, ο ΚΑΚ πρέπει να διενεργήσει και να υποβάλλει αποτελέσματα μελέτης βάσει των δεδομένων από το μητρώο του προϊόντος. Η εν λόγω μελέτη πρέπει να διενεργηθεί βάσει εγκεκριμένου πρωτοκόλλου.	Υποβολή τελικής έκθεσης: 31-Οκτ-2026

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ (Περιέχει 2 φιαλίδια των 200 mg)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trogarzo 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ιβαλιζουμάβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg ιβαλιζουμάβης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη
Νάτριο χλωριούχο
Πολυσορβικό 80
Ιστιδίνη
Υδροχλωρικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
2 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1359/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Trogarzo 200 mg στείρο πυκνό διάλυμα
Ιβαλιζουμάβη
Ενδοφλεβίως

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα/Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Trogarzo 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Ιβαλιζουμάβη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Trogarzo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Trogarzo
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Trogarzo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Trogarzo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Trogarzo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Trogarzo

Το Trogarzo περιέχει τη δραστική ουσία ιβαλιζουμάβη. Είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα και προσκολλάται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «αντιρετροϊκά».

Ποια είναι η χρήση του Trogarzo

Το Trogarzo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV σε ενήλικες που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενες θεραπείες κατά του HIV.

Ο ιατρός σας συνταγογράφησε το Trogarzo για να βοηθήσει στον έλεγχο της λοίμωξης από HIV.

Το Trogarzo χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του HIV που ονομάζονται «αντιρετροϊκά».

Πώς δρα το Trogarzo

Ο HIV προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος που ονομάζονται «CD4» ή «T-κύτταρα». Το Trogarzo προσκολλάται στον υποδοχέα CD4 και εμποδίζει τον HIV να εισέλθει στα κύτταρα του αίματός σας και να τα μολύνει. Μειώνει, έτσι, την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας και τον διατηρεί σε χαμηλά επίπεδα. Αυτό βοηθά τον οργανισμό σας να αυξήσει τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 είναι ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά γιατί βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Trogarzo

Μην πάρετε το Trogarzo:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιβαλιζουμάβη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Trogarzo.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Προσέξτε για ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Trogarzo μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- **σημεία νέας λοίμωξης** (αποκαλείται «φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού»)

Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα προαναφερόμενα συμπτώματα (για περισσότερες πληροφορίες βλέπε «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Το Trogarzo δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Άλλα φάρμακα και Trogarzo

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

Εάν ενδέχεται να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το Trogarzo, πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικό) σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (π.χ. εμφυτεύματα ή ενέσεις), για να αποφύγετε τυχόν εγκυμοσύνη.

Θηλασμός

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Δεν είναι ακόμη γνωστό κατά πόσον το Trogarzo μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα εάν δεν αισθάνεστε καλά μετά τη λήψη του Trogarzo. Στις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Trogarzo που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα περιλαμβάνονται κεφαλαλγία, αίσθημα ζάλης, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αίσθημα κόπωσης.

Το Trogarzo έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο

Το Trogarzo περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Trogarzo

Το Trogarzo θα σας χορηγηθεί υπό την επίβλεψη έμπειρου ιατρού ή νοσοκόμου.

Το Trogarzo χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που ονομάζονται «αντιρετροϊκά».

Τι ποσότητα του Trogarzo θα σας χορηγηθεί

Η συνιστώμενη δόση του Trogarzo είναι:

- εφάπαξ δόση 2.000 mg κατά την πρώτη έγχυση,
- ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 800 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Πριν από τη χρήση, το Trogarzo θα προστεθεί σε ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης (στάγδην χορήγηση) που περιέχει διάλυμα νατρίου χλωριούχου (φυσιολογικός ορός).

Για την απαιτούμενη δόση θα χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια Trogarzo.

Πώς θα σας χορηγηθεί το Trogarzo

Το φάρμακο θα σας χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση) διάρκειας 15 έως 30 λεπτών. Ο ιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Trogarzo και για ορισμένο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν.

Εάν ξεχάσετε μια δόση του Trogarzo

- Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το Trogarzo κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας.
- Μην αλλάξετε το πρόγραμμα εγχύσεων του Trogarzo ή οποιουδήποτε άλλου από τα αντιρετροϊκά φάρμακα που λαμβάνετε χωρίς να ενημερώσετε τον ιατρό σας.
- Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, ρωτήστε άμεσα τον ιατρό σας πότε να προγραμματίσετε την επόμενη δόση σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Trogarzo

Μην διακόψετε τις εγχύσεις με Trogarzo, εκτός εάν σας το συστήσει ο ιατρός σας. Εάν διακόψετε τις εγχύσεις και υπάρξει κενό στη θεραπεία σας, το επίπεδο του HIV στο αίμα σας ενδέχεται να αυξηθεί. Αυτό είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί εάν λαμβάνετε το Trogarzo σε τακτική βάση και χωρίς κενά στη θεραπεία σας.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

- Σημεία νέας λοίμωξης, μεταβολές στο ανοσοποιητικό σας σύστημα, μπορεί να εκδηλωθούν όταν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε φάρμακα κατά του HIV. Το ανοσοποιητικό σας σύστημα μπορεί να ενδυναμωθεί και να ξεκινήσει να καταπολεμά τις λοιμώξεις που υποβόσκουν στον οργανισμό σας για μεγάλο χρονικό διάστημα (το αποκαλούμενο «φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού»). Προσέξτε για νέα σημεία λοίμωξης μετά τη λήψη του Trogarzo. Τα σημεία αυτά μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο, ανάλογα με τον τύπο της υποβόσκουσας λοίμωξης και μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, κεφαλαλγία, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, βήχα και διόγκωση των αδένων (εξογκώματα και οιδήματα στο σώμα, τον λαιμό, τις μασχάλες ή τη βουβωνική χώρα).
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα):

- δερματικό εξάνθημα
- διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετος)

- ζάλη
- κεφαλαλγία
- αίσθημα κόπωσης
- ξηροδερμία
- δερματίτιδα - τύπος εκζέματος που συνοδεύεται από ξηροδερμία και κνησμό
- άλγος και αίσθημα αιμωδίας στα χέρια, τα πόδια ή τα κάτω άκρα

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- τρόμος
- αίσθημα ζάλης, λιποθυμίας ή τάση λιποθυμίας κατά την έγερση από καθιστή ή ύπτια θέση
- ξηροστομία
- αίσθημα θερμού
- κηλίδες ή οίδημα
- δερματική πάθηση που συνοδεύεται από κνησμό ή δερματική βλάβη
- μώλωπας
- μη φυσιολογικός καρδιακός παλμός
- Υψηλή αρτηριακή πίεση ή συχνές αλλαγές της πίεσης

Έχουν παρατηρηθεί σε εξετάσεις:

- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων κατάγραφής της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα)

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Trogarzo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ένδειξη «EXP» (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από το φως.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Trogarzo

- Η δραστική ουσία είναι η ιβαλιζουμάβη.
- Ένα φιαλίδιο περιέχει 200 mg ιβαλιζουμάβης ανά 1,33 mL διαλύματος.
- Τα άλλα έκδοχα είναι σακχαρόζη, νάτριο χλωριούχο (βλ. παράγραφο 2 «Το Trogarzo έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο»), πολυσορβικό 80, ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Trogarzo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Trogarzo είναι ένα άχρωμο έως υποκίτρινο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος (στείρο πυκνό διάλυμα), χωρίς ορατά σωματίδια.

Το μέγεθος συσκευασίας είναι 2 γυάλινα φιαλίδια ανά κουτί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {μήνα EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση

Το αραιωμένο διάλυμα ιβαλιζουμάβης πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Η ιβαλιζουμάβη πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Η ιβαλιζουμάβη δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (push ή bolus).

Η πρώτη έγχυση (δόση έναρξης) πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 30 λεπτά. Εάν δεν εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση, η διάρκεια των επακόλουθων εγχύσεων (δόσεις συντήρησης) μπορεί να μειωθεί, αλλά σε όχι λιγότερο από 15 λεπτά.

Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, ξεπλύνετε με 30 mL ενέσιμου διαλύματος νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%).

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της χορήγησης ιβαλιζουμάβης και για 1 ώρα μετά, τουλάχιστον για την πρώτη έγχυση. Σε περίπτωση αντίδρασης στην έγχυση, η χορήγηση πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται στον ασθενή κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Δεν απαιτείται προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή πριν από κάθε έγχυση. Εάν ο ασθενής δεν εκδηλώσει ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση, ο χρόνος παρακολούθησης μετά την έγχυση μπορεί να μειωθεί σε 15 λεπτά.

Οδηγίες σχετικά με την αραίωση της ιβαλιζουμάβης πριν από τη χρήση

Η ιβαλιζουμάβη χορηγείται ενδοφλεβίως (IV) μετά την αραίωση του κατάλληλου αριθμού φιαλιδίων σε 250 mL ενέσιμου διαλύματος νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%). Για τον κατάλληλο αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για την παρασκευή της δόσης έναρξης 2.000 mg και των δόσεων συντήρησης 800 mg, βλέπε τον πίνακα παρακάτω.

Συνιστώμενη δόση ιβαλιζουμάβης και αριθμός φιαλιδίων ανά χορήγηση

Δόση ιβαλιζουμάβης	Φιαλίδια ιβαλιζουμάβης (Συνολικός όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί)
Δόση έναρξης 2.000 mg	10 φιαλίδια (13,3 mL)
Δόση συντήρησης 800 mg	4 φιαλίδια (5,32 mL)

Το πυκνό διάλυμα ιβαλιζουμάβης για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση άσηπτης τεχνικής ως ακολούθως:

- Αφαιρέστε το αποσπώμενο κάλυμμα από το φιαλίδιο και καθαρίστε το πώμα με τολύπιο εμποτισμένο με οινόπνευμα.
- Εισαγάγετε την αποστειρωμένη βελόνη της σύριγγας στο φιαλίδιο από το κέντρο του πώματος, αναρροφήστε 1,33 mL διαλύματος από κάθε φιαλίδιο (ΣΗΜΕΙΩΣΗ: μικρός υπολειπόμενος όγκος ενδέχεται να παραμείνει στο φιαλίδιο· απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα) και μεταφέρετε το διάλυμα εντός ασκού ενδοφλέβιας έγχυσης χωρητικότητας 250 mL που περιέχει ενέσιμο διάλυμα νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%). Για την παρασκευή του διαλύματος ιβαλιζουμάβης προς έγχυση δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλοι ενδοφλέβιοι διαλύτες.
- Το διάλυμα ιβαλιζουμάβης πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την αραίωσή του.
- Απορρίψτε τα μερικώς χρησιμοποιημένα ή άδεια φιαλίδια ιβαλιζουμάβης και οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου διαλύματος ιβαλιζουμάβης σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χορήγηση για ενδεχόμενη ύπαρξη σωματιδιακής ύλης και αλλοίωση του χρώματός του. Τα φιαλίδια που περιέχουν μη αραιωμένο διάλυμα ιβαλιζουμάβης ή ο ασκός έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα ιβαλιζουμάβης πρέπει να απορρίπτονται εάν το διάλυμα είναι θολό, εάν παρατηρείται εμφανής αλλοίωση του χρώματός του ή εάν υπάρχει ξένη σωματιδιακή ύλη.