

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trogarzo 200 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 200 mg d'ibalizumab (dans 1,33 ml de solution).

L'ibalizumab est produit dans des cellules de myélome murin non sécrétantes (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution aqueuse qui varie d'incolore à une couleur jaune pâle, et de claire à légèrement opalescente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trogarzo est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

La dose recommandée d'ibalizumab est une dose de charge unique de 2 000 mg suivie d'une dose d'entretien de 800 mg toutes les deux semaines.

Si le médecin traitant estime qu'il n'existe aucun bénéfice clinique supplémentaire pour le patient en termes de réduction de la charge virale, un arrêt du traitement par l'ibalizumab devrait être envisagé (voir rubrique 5.1).

Dose oubliée

Si une dose d'entretien (800 mg) d'ibalizumab est oubliée et que plus de trois jours se sont écoulés depuis le jour d'administration prévu, une dose de charge (2 000 mg) doit être administrée aussitôt que possible. Reprendre ensuite la dose d'entretien (800 mg) toutes les deux semaines.

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité de l'ibalizumab n'ont pas été établies chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ibalizumab n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

La solution d'ibalizumab diluée doit être administrée par un professionnel des soins de santé.

L'ibalizumab doit être administré sous forme de perfusion intraveineuse. L'ibalizumab ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

La durée de la première perfusion (dose de charge) ne doit pas être inférieure à 30 minutes. Si aucun effet indésirable associé à la perfusion n'est survenu, la durée des perfusions ultérieures (doses d'entretien) peut être réduite à condition de ne pas être inférieure à 15 minutes.

Une fois la perfusion terminée, rincer avec 30 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).

Tous les patients doivent rester en observation pendant l'administration et une heure après que l'ibalizumab a été administré, au moins lors de la première perfusion. En cas de réaction, il convient d'arrêter la perfusion et d'instaurer un traitement médical approprié. Une médication prophylactique n'est pas nécessaire avant chaque perfusion. Si le patient ne présente aucun effet indésirable associé à la perfusion, la durée de surveillance post-perfusion peut être réduite à 15 minutes la fois suivante.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

Chez les patients porteurs du VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de la mise en place du traitement antirétroviral combiné (TARC), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. En règle générale, de telles réactions ont été observées au cours des premières semaines ou premiers mois suivant la mise en place du TARC. Des rétinites à cytomégavirus, des infections mycobactériennes généralisées et/ou focales et des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* ont été rapportées à titre d'exemples. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Un IRIS a été rapporté chez 2 patients sur 153 traités par de l'ibalizumab lors d'études cliniques de phase IIB et III (voir rubrique 4.8).

Excipients à effet notable

L'ibalizumab contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) dans chaque dose de charge de 2 000 mg ou dose d'entretien de 800 mg et est donc essentiellement exempt de sodium.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. D'après le mécanisme d'action de l'ibalizumab et son élimination associée à la cible (*target-mediated drug disposition*, TMDD), l'ibalizumab ne devrait pas faire l'objet d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec d'autres médicaments.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'ibalizumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'immunoglobuline humaine (IgG) est connue pour franchir la barrière placentaire. L'ibalizumab n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si l'ibalizumab/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance et leur concentration décroît rapidement par la suite. Par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu durant cette courte période et l'ibalizumab ne devrait pas être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets de l'ibalizumab sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ibalizumab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges, des nausées, de la fatigue et des maux de tête ont été rapportés lors du traitement par l'ibalizumab (voir rubrique 4.8). Il est conseillé aux patients qui présentent ces symptômes de se montrer vigilants lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines jusqu'à disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants: éruption cutanée (9,2 %), diarrhée (3,9 %), vertiges (3,9 %), maux de tête (3,9 %), nausées (3,9 %), fatigue (2,0 %) et vomissements (2,0 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La liste des effets indésirables est présentée au Tableau 1. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$

à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à l'ibalizumab

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables | Fréquence* |
|--|--|--------------|
| Affections du système immunitaire | hypersensibilité, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir ci-après et rubrique 4.4) | Peu fréquent |
| Affections du système nerveux | vertiges, maux de tête, paresthésie | Fréquent |
| | tremblements | Peu fréquent |
| Affections cardiaques | extrasystoles ventriculaires, électrocardiogramme anormal | Peu fréquent |
| Affections vasculaires | hypertension, hypertension labile, hypotension orthostatique | Peu fréquent |
| Affections gastro-intestinales | diarrhée, nausées, vomissements | Fréquent |
| | sécheresse buccale | Peu fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | éruption cutanée**, dermatite, sécheresse cutanée | Fréquent |
| | papule, prurit, érythème noueux | Peu fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | fatigue | Fréquent |
| | sensation de chaleur | Peu fréquent |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | contusions | Peu fréquent |

* La fréquence a été calculée sur la base de données de sécurité sur 24 semaines portant sur 153 personnes recrutées dans une étude de phase IIB, l'étude TMB-202 (n = 113) et une étude de phase III, l'étude TMB-301 (n = 40), ainsi que sur la base de données de sécurité sur au moins 48 semaines portant sur 27 patients de l'étude TMB-301 qui ont été transférés vers l'étude à accès élargi TMB-311.

**Inclut la combinaison des termes «éruption cutanée», «éruption cutanée érythémateuse», «éruption cutanée généralisée», «éruption maculaire», «éruption maculo-papuleuse», «éruption pruritive» et «éruption papuleuse».

Description de certains effets indésirables

Éruption cutanée

Les éruptions cutanées sont fréquentes. De manière générale, les éruptions cutanées sont d'apparition précoce (c'est-à-dire entre 1 et 3 semaines suivant la première dose d'ibalizumab), d'intensité légère à modérée et ont disparu dans un délai de 1 à 3 semaines avec la poursuite de l'administration de l'ibalizumab. En cas d'éruption cutanée, il est recommandé de surveiller le patient et d'instaurer un traitement symptomatique le cas échéant (par exemple, corticostéroïdes et/ou anti-histaminiques).

Sur les 153 patients recrutés dans les études cliniques de phase IIB et III, un patient a présenté une éruption cutanée sévère (non grave). Ce patient a présenté huit effets indésirables sous forme d'éruption cutanée, dont un épisode d'éruption maculaire, un épisode d'éruption cutanée généralisée et six épisodes d'éruption maculo-papuleuse à différents moments au cours du traitement par l'ibalizumab. Aucune mesure n'a été prise concernant l'ibalizumab en réponse à ces épisodes.

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

Sur les 153 patients, deux ont développé un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) (voir rubrique 4.4) se manifestant respectivement par une exacerbation de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (grave) et de l'infection cutanée cryptococcique (grave). Ces deux patients ont été exclus du traitement par l'ibalizumab.

Hypersensibilité

Il a été rapporté qu'un patient sur les 153 avait présenté une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique) au jour 21 (soit 7 jours après la deuxième perfusion d'ibalizumab). L'ibalizumab a été interrompu pour ce patient.

Immunogénicité

Les 153 patients inclus dans les études cliniques de phase IIB et III ont tous été testés afin de détecter la présence d'anticorps IgG anti-ibalizumab tout au long de leur participation. Seul un patient présentait des anticorps anti-ibalizumab. Ce dernier n'avait présenté aucun effet indésirable associé au résultat positif du test d'immunogénicité. Le patient a reçu un traitement par l'ibalizumab pendant une période supplémentaire de 1 an ½ avant de quitter volontairement l'étude avec une charge virale indétectable (< 50 copies/ml).

Anomalies de laboratoire

Des élévations de la créatinine de grade 3 ont été fréquemment observées chez les patients présentant une insuffisance rénale sous-jacente, des facteurs de risque d'insuffisance rénale et/ou chez des sujets prenant un traitement concomitante connu pour être néphrotoxique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage d'ibalizumab. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme de réaction indésirable et de lui administrer un traitement symptomatique approprié. Des mesures de soutien standard doivent être appliquées selon le cas, notamment le suivi des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux. code ATC: J05AX23

Mécanisme d'action

L'ibalizumab, un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4), est un inhibiteur du VIH-1 dirigé contre le domaine 2 des CD4. L'ibalizumab empêche le VIH-1 d'infecter les lymphocytes T CD4⁺ en se liant au domaine 2 des CD4 et en interférant dans les étapes ultérieures à la fixation qui sont nécessaires à la pénétration des particules du VIH-1 dans les cellules hôtes, empêchant ainsi la transmission virale qui intervient lors de la fusion des cellules entre elles.

Des études de cartographie d'épitopes indiquent que l'ibalizumab se lie à un épitope conformationnel qui se situe principalement dans le domaine 2 de la partie extracellulaire du récepteur CD4. L'épitope est positionné à la surface du CD4, à l'opposé du site du domaine 1 qui est requis pour la liaison du CD4 aux molécules du CMH de classe II et, par conséquent, n'interfère pas avec les fonctions immunitaires liées au CD4.

L'ibalizumab est actif contre les isolats du VIH-1 du groupe M (sous-types A, B, C, D, E ou O). Il est également actif contre le VIH-1 résistant aux médicaments antirétroviraux actuellement approuvés et présente une activité antirétrovirale contre le VIH-1 à tropisme R5 et X4 et à tropisme double.

Les résultats de tests phénotypiques et génotypiques n'ont révélé aucun signe de résistance croisée entre l'ibalizumab et les classes autorisées des médicaments antirétroviraux.

Résistance

Une diminution de la sensibilité à l'ibalizumab, telle qu'elle est définie par une diminution du pourcentage d'inhibition maximale (MPI), a été observée chez la plupart des patients présentant un échec virologique et peut être associée à des modifications génotypiques de la séquence codant l'enveloppe du VIH-1 qui entraînent la perte de potentiels sites de N-glycosylation (SPNG) dans la boucle V5 de la gp120. Aucun effet résiduel pertinent de l'ibalizumab n'est attendu en cas de développement de résistance. Une diminution de la sensibilité à l'ibalizumab a été observée chez la majorité des patients en échec virologique jusqu'à la semaine 24 de l'étude pivot.

La diminution de la sensibilité à l'ibalizumab n'altère pas la sensibilité à d'autres agents approuvés et ne donne pas lieu à la sélection d'isolats viraux indépendants du CD4.

Efficacité clinique et sécurité

Essai TMB-301

L'étude TMB-301 de phase III était une étude clinique multicentrique à un seul bras menée sur 40 patients infectés par le VIH lourdement prétraités et présentant un VIH-1 multirésistant. Les patients devaient présenter une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml et une résistance documentée à au moins un médicament antirétroviral de trois classes de médicaments antirétroviraux, telle que mesurée par des tests de résistance. Les patients devaient avoir été traités par des antirétroviraux pendant au moins six mois et devaient ne pas répondre au traitement ou ne pas avoir répondu à un traitement récent (au cours des huit dernières semaines).

L'essai se décomposait en trois périodes distinctes:

- Période de contrôle (jour 0 à jour 6): Soit les participants étaient surveillés dans le cadre de leur échec thérapeutique actuel, soit ils ne recevaient aucun traitement si leur précédent traitement avait échoué et avait été interrompu dans les huit semaines précédant la sélection. Il s'agissait d'une période d'observation visant à établir la charge virale VIH de référence.
- Période de monothérapie fonctionnelle (jour 7 à jour 13): Tous les patients ont reçu une dose de charge de 2 000 mg d'ibalizumab au jour 7. Les patients dont le traitement ARV a échoué ont continué de recevoir le traitement auquel ils ne répondaient pas en plus de la dose de charge d'ibalizumab. Cette période visait à établir l'activité virologique de l'ibalizumab.
- Période d'entretien (jour 14 à semaine 25): Au jour 14 de la période de traitement, la charge virale a été évaluée au regard du critère principal d'évaluation et, par la suite, le traitement de fond a été optimisé pour inclure au moins un médicament auquel le virus du patient était sensible. L'utilisation d'un médicament expérimental dans la composition du traitement de fond optimisé a été autorisée. À partir du jour 21, une dose d'entretien de 800 mg d'ibalizumab a été administrée toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 25. Cette période avait pour but d'établir la sécurité et la durabilité de la suppression virologique de l'ibalizumab lorsqu'il est combiné à un traitement de fond optimisé.

La majorité des patients de l'étude TMB-301 étaient des hommes (85 %), blancs (55 %) et âgés de 23 à 65 ans (moyenne d'âge [ET]: 50,5 [11,0] ans). À l'inclusion, la charge virale moyenne [Min — Max] et le taux de lymphocytes T CD4⁺ étaient de 35 350 [304-743 000] copies/ml et de 73 [0-676] cellules/m³, respectivement. Les sujets avaient été lourdement prétraités: 53 % des participants avaient été traités par 10 médicaments antirétroviraux ou plus avant leur inclusion dans l'étude; 98 % avaient été traités par des INTI, 98 % par des IP, 80 % par des INNTI, 78 % par des INSTI, 30 % par des inhibiteurs de fusion de la gp41, et 20 % par des antagonistes du co-récepteur CCR5.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était la proportion de patients atteignant une diminution $\geq 0,5 \log_{10}$ de la charge virale du début à la fin de la «période de monothérapie fonctionnelle» par rapport à la proportion de patients atteignant une diminution $\geq 0,5 \log_{10}$ du début à la fin de la «période

de contrôle», telle que définie plus haut. Les résultats de l'analyse du critère d'évaluation primaire sont présentés dans le Tableau 2 ci-après.

Tableau 2. Proportion de patients atteignant une diminution $\geq 0,5 \log_{10}$ de la charge virale à la fin des périodes de contrôle et de monothérapie fonctionnelle

| | Proportion de patients atteignant une diminution $\geq 0,5 \log_{10}$ de la charge virale N=40 | IC à 95 %* |
|---|--|-------------------|
| Fin de la période de contrôle | 1/40 (3%) | 0,06 %, 13 % |
| Fin de la période de monothérapie fonctionnelle | 33/40 (83%)** | 67 %, 93 % |

*intervalle de confiance à 95 % exact

** p < 0,0001 sur la base du test de McNemar comparant la proportion de patients atteignant une diminution $\geq 0,5 \log_{10}$ de la charge virale à la fin des périodes de contrôle et de monothérapie fonctionnelle.

Cinquante-cinq pour cent des patients présentaient une réduction $\geq 1 \log_{10}$ de la charge virale, et 48 % des participants présentaient une réduction $\geq 2 \log_{10}$ de la charge virale à la semaine 25. Une augmentation du nombre moyen de lymphocytes T CD4⁺ de 62 cellules/mm³ a été observée entre l'inclusion et la semaine 25 (analyse en intention de traiter, ITT). Les résultats de la semaine 25 sont répertoriés dans le Tableau 3. Les patients dont le taux de CD4 à l'inclusion était < 50 cellules/mm³ étaient moins susceptibles d'obtenir un ARN du VIH-1 de < 200 copies/ml (ou < 50 copies/ml) que les patients dont le taux était > 50 cellules/mm³.

Tableau 3. Réponse virologique à la semaine 25 par nombre de cellules CD4 à l'inclusion, résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et score de sensibilité globale (SSG)* pour l'étude TMB-301

| | Nombre de patients atteignant < 50 copies/ml d'ARN du VIH-1 (n/N) | Nombre de patients atteignant < 200 copies/ml d'ARN du VIH-1 (n/N) |
|--|---|--|
| Réponse virologique | 17/40 (43%) | 20/40 (50%) |
| Nombre de cellules CD4 (cellules/mm ³) | | |
| < 50 | 3/17 (18%) | 4/17 (24%) |
| 50-200 | 6/10 (60%) | 7/10 (70%) |
| > 200 | 8/13 (62%) | 9/13 (69%) |
| ARN-VIH (copies/ml) | | |
| < 100 000 | 16/33 (48%) | 19/33 (58%) |
| ≥ 100 000 | 1/7 (14%) | 1/7 (14%) |
| Résistance | | |
| Avec résistance à l'INSTI | 11/27 (41%) | 12/27 (44%) |
| Sans résistance à l'INSTI | 6/13 (46%) | 8/13 (62%) |
| SSG | | |
| 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%) |

* Le SSG indique le nombre de médicaments pleinement actifs contenus dans le traitement de fond optimisé (OBR) d'un patient, sur la base des résultats au test de résistance antérieur et actuel disponibles. Il a été nécessaire de démontrer la sensibilité au médicament au moyen de tests génotypiques et phénotypiques lorsqu'il était techniquement possible de réaliser les tests au moyen de ces deux méthodes. À titre d'exemple, un SSG de 2 indiquerait que l'isolat du VIH-1 testé était pleinement sensible à deux médicaments de l'OBR.

Essai TNX-355.03

L'étude TNX-355.03 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, à doses multiples et à 3 bras visant à évaluer la sécurité et l'efficacité chez 82 patients atteints du VIH-1 qui ne répondaient pas au traitement antirétroviral hautement actif ou n'avaient pas répondu à un tel traitement par le passé. Les patients ont tous reçu un OBR plus 1 des schémas thérapeutiques suivants: alternance de perfusions intraveineuses (IV) d'ibalizumab à raison de 15 mg/kg et de placebo, toutes les semaines pour les 9 premières doses (jusqu'à la visite de la semaine 8), puis perfusions IV d'ibalizumab à raison de 15 mg/kg toutes les deux semaines (bras A); perfusions IV d'ibalizumab à raison de 10 mg/kg toutes les semaines pour les 9 premières doses (jusqu'à la visite de la semaine 8), puis perfusions IV d'ibalizumab à raison de 10 mg/kg toutes les deux semaines (bras B); ou perfusions IV de placebo toutes les semaines pour les 9 premières doses (jusqu'à la visite de la semaine 8), puis perfusions IV de placebo toutes les deux semaines (bras Placebo). Les patients des trois bras ont également reçu un OBR. À la semaine 16, les patients du bras Placebo en échec virologique avaient la possibilité de recevoir 15 mg/kg d'ibalizumab en ouvert toutes les deux semaines et/ou de passer à un nouvel OBR. Les patients des bras A et B en échec virologique avaient la possibilité d'opter pour un nouvel OBR.

À la semaine 2, la diminution moyenne de la charge virale était de $0,87 \log_{10}$ copies/ml dans le bras A, de $1,15 \log_{10}$ copies/ml dans le bras B et de $0,38 \log_{10}$ copies/ml dans le bras Placebo ($p = 0,003$ versus bras A, $p < 0,001$ versus bras B).

À la semaine 16, soit avant l'éventuel transfert de patients du bras Placebo vers l'administration d'ibalizumab à raison de 15 mg/kg toutes les deux semaines et/ou d'un changement d'OBR pour tous les patients, la diminution moyenne de la charge virale était de $1,07 \log_{10}$ copies/ml dans le bras A, de $1,33 \log_{10}$ copies/ml dans le bras B et de $0,26 \log_{10}$ copies/ml dans le bras Placebo ($p = 0,002$ versus bras A, $p < 0,001$ versus bras B).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trogarzo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique infectée par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Selon le schéma posologique recommandé (dose de charge unique de 2 000 mg suivie d'une dose d'entretien de 800 mg toutes les deux semaines), les concentrations d'ibalizumab ont atteint des niveaux stables après la première dose d'entretien de 800 mg, avec des concentrations résiduelles moyennes de plus de 30 µg/ml tout au long de l'intervalle posologique. Le temps moyen jusqu'à la concentration sérique maximale (T_{max}) de 2 000 mg et de 800 mg est respectivement de 1 h et de 10 min. L'ibalizumab est administré sous la forme d'une perfusion IV. La biodisponibilité est, par définition, de 100 %.

Distribution

Le volume de distribution de l'ibalizumab est d'environ 4,8 L, ce qui est comparable à l'espace vasculaire, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population réalisée.

Biotransformation

Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été réalisée du fait que l'ibalizumab est une protéine. L'ibalizumab devrait se dégrader en petits peptides et acides aminés individuels.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique d'ibalizumab à raison de 10 et 25 mg/kg, la clairance est comprise entre 0,5 et 0,36 ml/h/kg et la demi-vie d'élimination est de 37,8 heures et 64,1 heures, respectivement. L'élimination est non linéaire et dépend de la concentration.

Linéarité/non-linéarité

L'ibalizumab administré en monothérapie présente une pharmacocinétique non linéaire dans une plage posologique comprise entre 0,3 et 25 mg/kg. À la suite de l'administration de l'ibalizumab, en respectant la plage posologique cliniquement pertinente comprise entre 800 et 2 000 mg, la concentration sérique maximale (C_{max}) a augmenté proportionnellement à la dose, tandis que l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) a augmenté plus que proportionnellement à la dose. Ces effets non linéaires dans la clairance sont fréquents pour des anticorps monoclonaux ciblant des molécules situées à la surface de cellules, telles que les CD4. Ce comportement est caractéristique de la cinétique d'élimination saturable (limitée par la capacité).

Populations spécifiques

Une analyse pharmacocinétique de la population a été réalisée afin d'étudier les éventuels effets d'une sélection de covariables (âge, poids corporel, sexe, taux de lymphocytes T CD4⁺ à l'inclusion) sur la pharmacocinétique de l'ibalizumab. Les résultats suggèrent que la concentration d'ibalizumab diminue à mesure que le poids corporel augmente. L'intervalle de poids était très réduit dans le modèle PK de population et l'incidence du poids corporel peut ne pas être estimée avec précision. Toutefois, il est peu probable que cet effet ait une incidence sur le résultat virologique et ce dernier ne justifie pas un ajustement de la dose.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été menée pour examiner les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'ibalizumab. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique de l'ibalizumab.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'ibalizumab. L'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique de l'ibalizumab.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'ibalizumab n'a pas été évaluée chez des patients pédiatriques.

Personnes âgées

La pharmacocinétique de l'ibalizumab chez les patients âgés (≥ 65 ans) est limitée (n = 5). Les résultats sont similaires à ceux de la population adulte (≥ 18 à 65 ans), mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles portant sur l'évaluation de la sécurité in vitro et in vivo n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Une étude du développement prénatal et postnatal a été menée sur des singes cynomolgus. L'ibalizumab a été administré à des femelles gravides à une dose hebdomadaire de 110 mg/kg à partir du jour 20-22 de la gestation et jusqu'à la mise bas (environ 22 doses/animal). Cette dose a été administrée car elle représente au moins 10 fois la Cmax et l'ASC clinique libre estimées pour la dose de 800 mg administrée toutes les deux semaines. L'ibalizumab était généralement bien toléré chez les singes gravides et leur progéniture, selon les évaluations menées jusqu'à 180 ± 2 jours post-partum. Aucun effet indésirable associé à l'ibalizumab (sur la mère, le fœtus ou le nourrisson) à 110 mg/kg (la dose sans effet nocif observé, NOAEL) n'a été observé. Toutefois, les cellules CD4⁺ des nourrissons des femelles traitées ont été temporairement supprimées de la BD14-91 par rapport au test de contrôle, mais aucune autre incidence supplémentaire n'a été relevée sur l'immunocompétence des nourrissons. La pertinence de cet effet pour la grossesse et l'allaitement chez l'homme reste inconnue. Dans les conditions de cette étude, la dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour les effets sur le développement était de 110 mg/kg.

Génotoxicité, potentiel cancérogène

Aucune étude de génotoxicité ni de cancérogénicité n'a été menée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose

Chlorure de sodium

Polysorbate 80

Histidine

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

5 ans

Solution diluée

S'il n'est pas administré immédiatement, conserver la solution d'ibalizumab diluée à une température inférieure à 25°C jusque maximum 4 heures, ou dans un réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusque maximum 24 heures. Si elle est réfrigérée, laisser la solution d'ibalizumab diluée reposer à température ambiante (entre 20°C et 25°C) pendant au moins 30 minutes, mais pas plus de 4 heures avant l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 2 ml (verre borosilicate de type I) fermé par un bouchon (caoutchouc butyle) et un opercule de sertissage en aluminium.

Emballage de 2 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être inspecté visuellement à la recherche d'éventuelles particules et décolorations avant administration. Les flacons contenant de l'ibalizumab non dilué ou les poches de perfusion contenant de l'ibalizumab dilué doivent être éliminés si la solution est trouble ou en présence d'une décoloration prononcée ou de particules étrangères.

L'ibalizumab est administré par voie intraveineuse (IV), après dilution du nombre approprié de flacons dans 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Se reporter au Tableau 4 ci-après pour connaître le nombre approprié de flacons requis pour préparer la dose de charge de 2 000 mg et les doses d'entretien de 800 mg.

Tableau 4. Dose recommandée d'ibalizumab et nombre de flacons par administration

| Dose d'ibalizumab | Flacons d'ibalizumab (volume total à prélever) |
|----------------------------|---|
| Dose de charge de 2 000 mg | 10 flacons (13,3 ml) |
| Dose d'entretien de 800 mg | 4 flacons (5,32 ml) |

La solution d'ibalizumab à diluer pour perfusion doit être préparée par un professionnel des soins de santé utilisant une technique aseptique comme suit:

- Retirer la capsule du flacon et essuyer à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- Insérer l'aiguille d'une seringue stérile dans le flacon à travers le centre de son bouchon et prélever 1,33 ml dans chaque flacon (REMARQUE: il est possible qu'il reste une petite quantité dans le flacon; éliminer la quantité restante) et transférer dans une poche intraveineuse contenant 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Aucun autre diluant pour administration intraveineuse ne doit être utilisé pour préparer la solution pour perfusion d'ibalizumab.
- Une fois diluée, la solution d'ibalizumab doit être administrée immédiatement.
- Éliminer les flacons d'ibalizumab partiellement utilisés ou vides ainsi que toute quantité inutilisée de la solution d'ibalizumab diluée conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1359/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 26 septembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil

bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

| Description | Date |
|---|---|
| <p>Étude d'efficacité post-autorisation (PAES):</p> <p>Afin de mieux caractériser l'efficacité de l'ibalizumab combiné à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement d'adultes touchés par une infection à VIH-1 multirésistante chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antiviral suppressif, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire et soumettre les résultats d'une étude basée sur des données d'un registre. Cette étude doit être menée conformément à un protocole soumis et accepté.</p> | Soumission du rapport final: 31 octobre 2026 |

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE (contient 2 flacons de 200 mg)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trogarzo 200 mg solution à diluer pour perfusion
ibalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 200 mg d'ibalizumab

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Histidine
Acide chlorhydrique
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion.
2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
Usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1359/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trogarzo 200 mg solution à diluer stérile
ibalizumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

200 mg

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Trogarzo 200 mg solution à diluer pour perfusion ibalizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Trogarzo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trogarzo
3. Comment recevoir Trogarzo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Trogarzo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Trogarzo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Trogarzo?

Trogarzo contient la substance active ibalizumab. Il s'agit d'un type de protéine appelée «anticorps monoclonal» qui peut se fixer à une cible spécifique dans le corps. Il appartient au groupe des médicaments appelés «antirétroviraux».

Dans quels cas Trogarzo est-il utilisé?

Trogarzo est utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez des adultes qui n'ont pas répondu à un certain nombre de traitements anti-VIH par le passé.

Votre médecin a prescrit Trogarzo pour contribuer au contrôle de votre infection par le VIH.

Trogarzo est utilisé en association avec d'autres médicaments.

Il sera utilisé en combinaison avec d'autres médicaments anti-VIH appelés des «antirétroviraux».

Comment Trogarzo agit-il?

Le virus à VIH infecte les cellules de votre sang appelées «CD4» ou «lymphocytes T». Trogarzo se fixe au récepteur CD4 et empêche le VIH de pénétrer dans vos cellules sanguines et de les infecter. Cela permet de réduire la quantité de virus dans votre corps et de le maintenir à un niveau bas, et aide votre corps à augmenter le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globule blanc, importants pour aider votre corps à combattre les infections.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trogarzo

Vous ne devez pas recevoir Trogarzo:

- si vous êtes allergique à l'ibalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Trogarzo.

Avertissements et précautions

Attention aux effets indésirables

Trogarzo peut provoquer de graves effets indésirables que vous devez immédiatement signaler à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ces effets indésirables graves incluent:

- **les signes d'une nouvelle infection** (ce que l'on appelle «syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire»).

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous ressentez l'un des symptômes ci-dessus (pour plus d'informations, voir «Effets indésirables graves» à la rubrique 4).

Enfants et adolescents

Ne pas administrer ce médicament à des enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans. En effet, Trogarzo n'a pas fait l'objet d'études dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Trogarzo

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous pouvez tomber enceinte pendant que vous recevez Trogarzo, vous devez utiliser une méthode contraceptive de barrière fiable (un préservatif, par exemple) combinée à d'autres méthodes de contraception comme des contraceptifs oraux (la pilule) ou d'autres contraceptifs hormonaux (par exemple, des implants ou des injections) afin d'éviter toute grossesse.

Allaitement

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel. On ne sait pas si Trogarzo peut passer dans le lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous **devez en discuter avec votre médecin dès que possible**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas de machine après avoir reçu Trogarzo si vous ne vous sentez pas suffisamment bien. Des maux de tête, une sensation de vertige, une envie de vomir (nausée) ou une sensation de fatigue sont des effets indésirables fréquents de Trogarzo qui peuvent influer votre aptitude à conduire ou utiliser des machines.

Trogarzo a une faible teneur en sodium

Trogarzo contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) dans chaque dose et est donc essentiellement exempt de sodium.

3. Comment recevoir Trogarzo

Trogarzo sera administré sous la supervision d'un médecin ou d'un infirmier/ère expérimenté.

Trogarzo est utilisé en association avec d'autres médicaments appelés médicaments «antirétroviraux».

Quelle quantité de Trogarzo sera administrée

La dose recommandée de Trogarzo est la suivante:

- une dose unique de 2 000 mg lors de la première séance;
- suivie d'une dose d'entretien de 800 mg toutes les deux semaines.

Trogarzo sera ajouté dans une poche à perfusion (goutte-à-goutte) contenant une solution de chlorure de sodium (solution saline) avant utilisation.

Plusieurs flacons de Trogarzo seront nécessaires pour obtenir la dose requise.

Comment prendre Trogarzo

La perfusion (goutte-à-goutte) sera administrée dans une veine pendant 15 à 30 minutes. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera pendant la perfusion de Trogarzo ainsi que pendant un certain temps après votre perfusion.

Si vous oubliez une dose de Trogarzo

- Il est très important que vous receviez Trogarzo toutes les deux semaines, conformément aux instructions de votre médecin.
- Ne modifiez pas le calendrier de vos perfusions de Trogarzo ni celui de vos autres médicaments antirétroviraux sans en parler au préalable à votre médecin.
- Si vous ratez un rendez-vous, demandez immédiatement à votre médecin de reprogrammer votre prochaine dose.

Si vous arrêtez de prendre Trogarzo

Continuez les perfusions de Trogarzo jusqu'à ce que votre médecin vous demande d'arrêter. Si vous arrêtez et observez une interruption dans votre traitement, le taux de virus VIH dans votre sang peut commencer à augmenter. Cette augmentation du taux de virus VIH est moins probable si vous recevez Trogarzo régulièrement sans interruption dans votre traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Signalez immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants:

- Des signes d'une nouvelle infection ou d'inflammation peuvent survenir lorsque vous débutez un traitement par des médicaments contre le VIH. Votre système immunitaire peut se renforcer et commencer à combattre des infections latentes depuis longtemps dans votre corps (cela porte le nom de «syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire»). Observez tout nouveau signe éventuel d'infection après avoir reçu Trogarzo; ces signes peuvent varier d'une personne à une autre en fonction du type d'infection latente et peuvent inclure: fièvre, maux de tête, difficultés respiratoires, maux de ventre, toux et ganglions enflés (grosses et masses sur votre corps, au niveau de votre cou, votre aisselle ou votre aine).
- Réaction allergique (hypersensibilité).

Autres effets indésirables

Signalez à votre médecin ou infirmier/ère si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants:

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10):

- éruptions cutanées
- diarrhée
- envie de vomir (nausée) ou vomissements
- vertiges
- maux de tête

- sensation de fatigue
- sécheresse cutanée
- dermatite: type d'eczéma qui s'accompagne de sécheresse et démangeaisons de la peau
- douleur et sensation d'engourdissement dans les mains, les pieds ou les jambes

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100):

- tremblements
- sensations vertigineuses, sensations de malaise ou étourdissements au moment du passage en position debout
- sécheresse buccale
- sensation de chaleur
- taches ou gonflement
- démangeaisons cutanées ou lésions cutanées
- ecchymoses
- fréquence cardiaque anormale
- tension artérielle élevée ou variations fréquentes de la tension artérielle

Visibles lors des tests:

- résultats anormaux aux tests de l'activité électrique du cœur (électrocardiogramme).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessous, signalez-le à votre médecin ou votre infirmier/ère.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Trogarzo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Trogarzo

- La substance active est l'ibalizumab.
- Un flacon contient 200 mg d'ibalizumab dans 1,33 ml de solution.
- Les autres excipients sont le saccharose, le chlorure de sodium (voir rubrique 2 «Trogarzo a une faible teneur en sodium»), le polysorbate 80, l'histidine, l'acide chlorhydrique, l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Trogarzo et contenu de l'emballage extérieur

Trogarzo est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) qui varie d'incolore à une couleur jaune pâle, et de claire à légèrement opalescente, sans aucune particule visible.

Il est conditionné à raison de 2 flacons en verre par emballage.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Theratechnologies Europe Limited

4th Floor, 2 Hume Street,
Dublin 2, D02 DV24, Irlande
Tél: 00800 08250830
Tél: +49 (0) 30 3119 6151
medinfo.eu@theratech.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Mode d'administration

Voie intraveineuse

La solution d'ibalizumab diluée doit être administrée par un professionnel des soins de santé.

L'ibalizumab doit être administré au moyen d'une perfusion intraveineuse. L'ibalizumab ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

La durée de la première perfusion (dose de charge) ne doit pas être inférieure à 30 minutes. Si aucun effet indésirable associé à la perfusion n'est survenu, la durée des perfusions ultérieures (doses d'entretien) peut être réduite à condition de ne pas être inférieure à 15 minutes.

Une fois la perfusion terminée, rincer avec 30 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).

Tous les patients doivent rester en observation pendant l'administration et une heure après que l'ibalizumab a été administré, au moins lors de la première perfusion. En cas de réaction, il convient d'arrêter la perfusion et d'instaurer un traitement médical approprié. Une médication prophylactique n'est pas nécessaire avant chaque perfusion. Si le patient ne présente aucun effet indésirable associé à la perfusion, la durée d'observation post-perfusion peut être réduite à 15 minutes la fois suivante.

Instructions concernant la dilution de l'ibalizumab avant utilisation

L'ibalizumab est administré par voie intraveineuse (IV), après dilution du nombre approprié de flacons dans 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Se reporter au tableau ci-

après pour connaître le nombre approprié de flacons requis pour préparer la dose de charge de 2 000 mg et les doses d'entretien de 800 mg.

Dose recommandée d'ibalizumab et nombre de flacons par administration

| Dose d'ibalizumab | Flacons d'ibalizumab (volume total à prélever) |
|----------------------------|---|
| Dose de charge de 2 000 mg | 10 flacons (13,3 ml) |
| Dose d'entretien de 800 mg | 4 flacons (5,32 ml) |

La solution d'ibalizumab à diluer pour perfusion doit être préparée par un professionnel des soins de santé utilisant une technique aseptique comme suit:

- Retirer la capsule du flacon et essuyer à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- Insérer l'aiguille d'une seringue stérile dans le flacon à travers le centre de son bouchon et prélever 1,33 ml dans chaque flacon (REMARQUE: il est possible qu'il reste une petite quantité dans le flacon; éliminer la quantité restante) et transférer dans une poche intraveineuse contenant 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Aucun autre diluant pour administration intraveineuse ne doit être utilisé pour préparer la solution pour perfusion d'ibalizumab.
- Une fois diluée, la solution d'ibalizumab doit être administrée immédiatement.
- Éliminer les flacons d'ibalizumab partiellement utilisés ou vides ainsi que toute quantité inutilisée de la solution d'ibalizumab diluée conformément à la réglementation locale en vigueur.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament doit être inspecté visuellement à la recherche d'éventuelles particules et décolorations avant administration. Les flacons contenant de l'ibalizumab non dilué ou les poches de perfusion contenant de l'ibalizumab dilué doivent être éliminés si la solution est trouble ou en présence d'une décoloration prononcée ou de particules étrangères.