

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Trogarzo 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg ibalizumaba (u 1,33 ml otopine).

Ibalizumab se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u nesekrecijskim stanicama mišjeg mijeloma (NS0).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bezbojna do blago žuta, bistra do blago opalescentna vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Trogarzo u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran je za liječenje odraslih osoba zaraženih multirezistentnim virusom HIV-1, u kojih inače nije moguće složiti režim supresivnog antivirusnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Preporučena doza ibalizumaba je jedna udarna doza od 2000 mg, nakon čega slijedi doza održavanja od 800 mg svaka dva tjedna.

Ako liječnik koji vodi liječenje utvrdi da ne postoji dodatna klinička korist za bolesnika u smislu smanjenja virusnog opterećenja, potrebno je razmotriti prekid liječenja ibalizumabom, vidjeti dio 5.1.

Propuštena doza

Ako se propusti doza održavanja ibalizumabom (800 mg) za tri dana ili dulje nakon predviđenog dana doziranja, treba što je prije moguće primijeniti udarnu dozu (2000 mg). Nakon toga nastavite s primjenom doze održavanja (800 mg) svaka dva tjedna.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost ibalizumaba u gerijatrijskih bolesnika (≥ 65 godina) nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ibalizumaba u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenska primjena

Razrijeđenu otopinu ibalizumaba mora primjeniti zdravstveni radnik.

Ibalizumab se mora primjenjivati u obliku intravenske infuzije. Ibalizumab se ne smije primjenjivati kao brza intravenska injekcija ili bolus.

Trajanje prve infuzije (udarna doza) ne smije biti kraće od 30 minuta. Ako se nisu pojavile nuspojave povezane s infuzijom, trajanje naknadnih infuzija (doze održavanja) može se smanjiti, ali ne smije biti kraće od 15 minuta.

Nakon završetka infuzije, isperite infuzijsku liniju s 30 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekcije.

Sve bolesnike mora se promatrati tijekom primjene i jedan sat nakon završetka primjene ibalizumaba, barem prilikom prve infuzije. Ako se razvije reakcija, infuziju treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje. Nije potrebna primjena profilaktičkih lijekova prije svake infuzije. Ako se u bolesnika ne pojavi nuspojava povezana s infuzijom, vrijeme praćenja nakon infuzije može se smanjiti na 15 minuta kod sljedećih infuzija.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upalni sindrom imunosne rekonstitucije (IRIS)

U bolesnika zaraženih HIV-om koji imaju tešku imunodeficijenciju u vrijeme započinjanja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (kART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Obično se takve reakcije primijete unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja kART-om. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upalu pluća kojoj je uzročnik *pneumocystis jiroveci*. Potrebno je provjeriti sve upalne simptome i po potrebi uvesti liječenje. IRIS je zabilježen u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3 u dva od 153 ispitanika liječenih ibalizumabom (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ibalizumab sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u svakoj udarnoj dozi od 2000 mg ili u dozi održavanja od 800 mg, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Na temelju mehanizma djelovanja i ciljem posredovane dispozicije ibalizumaba, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije ibalizumaba s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama u reproduktivnoj dobi preporučuje se da tijekom liječenja koriste učinkovitu metodu kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ibalizumaba u trudnica.

Ispitivanja na životinjama nedostatna su u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Poznato je da ljudski imunoglobulin (IgG) prelazi placentalnu barijeru. Ibalizumab se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ibalizumab / njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudski imunoglobulin IgG izlučuje u majčinom mlijeku tijekom prvih dana nakon poroda, što se ubrzo smanjuje na niske koncentracije; stoga se tijekom ovog kratkog razdoblja ne može isključiti rizik za dojenčad te se ibalizumab ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema podataka o učincima ibalizumaba na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ibalizumab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja ibalizumabom zabilježene su omaglica, mučnina, umor i glavobolja (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima s tim simptomima treba savjetovati oprez pri vožnji ili radu sa strojevima dok se simptomi ne smire.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su osip (9,2 %), proljev (3,9 %), omaglica (3,9 %), glavobolja (3,9 %), mučnina (3,9 %), umor (2,0 %) i povraćanje (2,0 %).

Tablični popis nuspojava

Tablični popis nuspojava naveden je u tablici 1. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Tablični sažetak nuspojava povezanih s primjenom ibalizumaba

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost*
Poremećaji imunskog sustava	preosjetljivost, upalni sindrom imunosne rekonstitucije (vidjeti u nastavku te dio 4.4)	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja, parestezija	Često
	tremor	Manje često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost*
Srčani poremećaji	ventrikularne ekstrasistole, abnormalan elektrokardiogram	Manje često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija, labilna hipertenzija, ortostatska hipotenzija	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevi, mučnina, povraćanje	Često
	suha usta	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip**, dermatitis, suha koža	Često
	papule, pruritus, nodozni eritem	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	Često
	osjećaj vrućine	Manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	kontuzija	Manje često

* Učestalost je izračunata na temelju podataka o sigurnosti primjene prikupljenih u razdoblju od 24 tjedna za 153 osobe uključene u TMB-202, ispitivanje faze 2b (n = 113) i TMB-301, ispitivanje faze 3 (n = 40), kao i podataka o sigurnosti primjene prikupljenih u razdoblju od najmanje 48 tjedana za 27 osoba iz ispitivanja TMB-301 koje su prošle u TMB-311, ispitivanje s proširenim pristupom.

**Uključuje skupne pojmove „osip“, „eritematozni osip“, „generalizirani osip“, „makularni osip“, „makulopapularni osip“, „pruritički osip“ i „papularni osip“.

Opis odabranih nuspojava

Osip

Osipi su bili česti. Općenito, do pojave osipa dolazilo je rano (tj. unutar jednog do tri tjedna nakon prve doze ibalizumaba), bili su blagog do umjerenog intenziteta, te su s nastavkom primjene ibalizumaba nestajali unutar jednog do tri tjedna. U slučaju osipa, preporučuje se nadzor bolesnika i prema potrebi primjena simptomatskog liječenja (npr. kortikosteroidi i/ili antihistaminici).

Od 153 ispitanika obuhvaćenih kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3, jedan je ispitanik imao teški osip (osip nije bio ocijenjen kao ozbiljan). Taj je ispitanik tijekom liječenja ibalizumabom u različito vrijeme imao osam nuspojava osipa, uključujući jedan događaj makularnog osipa, jedan događaj generaliziranog osipa i šest događaja makulopapularnog osipa. Kao odgovor na te događaje nisu poduzeti nikakvi postupci u vezi s primjenom ibalizumaba.

Upalni sindrom imunosne rekonstitucije (IRIS)

Od 153 ispitanika, dva ispitanika razvila su upalni sindrom imunosne rekonstitucije (IRIS; vidjeti dio 4.4) koji se manifestirao kao pogoršanje progresivne multifokalne leukoencefalopatije (ocijenjeno kao ozbiljno) odnosno kriptokokne kožne infekcije (ocijenjeno kao ozbiljno). Liječenje ibalizumabom prekinuto je u oba ispitanika.

Preosjetljivost

Zabilježeno je da je jedan od 153 ispitanika imao reakciju preosjetljivosti (alergijska reakcija) na 21. dan (tj. sedam dana nakon druge infuzije ibalizumaba). Kao rezultat toga, prekinuto je liječenje ibalizumabom.

Imunogenost

Tijekom sudjelovanja u ispitivanjima, svih 153 ispitanika obuhvaćenih kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3 testirano je na prisutnost anti-ibalizumab IgG antitijela. Utvrđeno je da je samo jedan ispitanik imao anti-ibalizumab antitijela. Taj ispitanik nije imao nuspojave povezane s pozitivnim rezultatom na ispitivanju imunogenosti. Ta je osoba primala terapiju ibalizumabom dodatnih 1,5 godina prije nego što je dobrovoljno prekinula liječenje s nemjerljivim virusnim opterećenjem (< 50 kopija/ml).

Laboratorijske abnormalnosti

Povišenja razine kreatinina 3. stupnja često su se javljala u ispitanika s podležećom bolešću bubrega, čimbenicima rizika za bolest bubrega i/ili u ispitanika koji su istodobno uzimali lijekove poznate kao nefrotoksične.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje ibalizumabom. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzor bolesnika kako bi se utvrdili bilo kakvi znakovi ili simptomi nuspojava i primijenilo odgovarajuće simptomatsko liječenje. Prema potrebi treba primijeniti standardne potporne mjere, uključujući praćenje vitalnih znakova kao i promatranje kliničkog statusa bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirolici za sistemsku primjenu, ostali antivirolici. ATK oznaka: J05AX23

Mehanizam djelovanja

Ibalizumab, humanizirano monoklonsko antitijelo, imunoglobulin G tipa 4 (IgG4), inhibitor je virusa HIV-1 usmjeren na domenu 2 receptora CD4. Ibalizumab sprječava infekciju CD4⁺ T limfocita virusom HIV-1 vezanjem za domenu 2 receptora CD4 i ometanjem koraka koji slijede nakon vezanja čestica virusa HIV-1, a koji su potrebni za njihov ulazak u stanice domaćina, te sprječavanjem prijenosa virusa koji se dešava fuzijom stanica.

Ispitivanja mapiranja epitopa pokazuju da se ibalizumab veže za konformacijski epitop koji se nalazi ponajprije u domeni 2 izvanstaničnog dijela receptora CD4. Ovaj je epitop smješten na površini receptora CD4 nasuprot mjestu na domeni 1 potrebnog za vezanje MHC molekula razreda II na receptor CD4 i stoga ne utječe na imunosne funkcije posredovane receptorom CD4.

Ibalizumab djeluje protiv izolata HIV-1 skupine M (podtipovi A, B, C, D, E ili O). Također djeluje protiv virusa HIV-1 otpornog na trenutačno odobrene antiretrovirusne lijekove i pokazuje antiretrovirusnu aktivnost protiv R5-tropnih, X4-tropnih i dvostruko tropnih virusa HIV-1.

Rezultati fenotipskog i genotipskog testiranja nisu otkrili dokaze o unakrsnoj rezistenciji između ibalizumaba i bilo koje druge odobrene klase antiretrovirusnih lijekova.

Rezistencija

Smanjena osjetljivost na ibalizumab, definirana smanjenjem maksimalne postotne inhibicije (MPI), uočena je u većine ispitanika koji su imali virološki neuspjeh, a mogla bi biti povezana s genotipskim promjenama u sekvenci koja kodira ovojnicu virusa HIV-1, što rezultira gubitkom mjesta potencijalne N-vezane glikozilacije (engl. *potential N-linked glycosylation sites*, PNGS) u V5 petlji gp120. U slučaju razvoja rezistencije ne očekuje se da će ibalizumab imati relevantan učinak. Većina bolesnika koji su do 24. tjedna u pivotalnom ispitivanju doživjeli virološki neuspjeh imala je nalaz smanjene osjetljivosti na ibalizumab.

Smanjena osjetljivost na ibalizumab ne mijenja osjetljivost na druge odobrene lijekove i ne rezultira selekcijom CD4-neovisnih virusnih izolata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje TMB-301

Ispitivanje faze 3, TMB-301, bilo je multicentrično kliničko ispitivanje s jednom skupinom provedeno na 40 prethodno intenzivno liječenih osoba zaraženih virusom HIV-a koji je multirezistentan.

Ispitanici su morali imati virusno opterećenje veće od 1000 kopija/ml i dokumentiranu rezistenciju na najmanje jedan antiretrovirotik iz tri klase antiretrovirusnih lijekova izmjereno ispitivanjem rezistencije. Ispitanici su prethodno morali biti liječeni antiretrovirusnim lijekovima najmanje šest mjeseci bez uspjeha ili imati terapijski neuspjeh koji je nedavno utvrđen (tj. u posljednjih osam tjedana).

Ispitivanje se sastojalo od tri zasebna razdoblja:

- Kontrolno razdoblje (od nultog do 6. dana): Ispitanici su bili su pod nadzorom na postojećoj terapiji koja nije postizala odgovor ili nisu primali terapiju ako su imali terapijski neuspjeh, te su prekinuli liječenje unutar osam tjedana prije probira. To je bilo opservacijsko razdoblje kako bi se utvrdila početna vrijednost opterećenja virusom HIV-a.
- Razdoblje funkcionalne monoterapije (od 7. do 13. dana): Svi su ispitanici 7. dana dobili udarnu dozu ibalizumaba od 2000 mg. Ispitanici koji nisu reagirali na antiretrovirusni režim liječenja nastavili su primali režim liječenja koje nije bilo uspješno u kombinaciji s udarnom dozom ibalizumaba. Svrha ovog razdoblja bila je utvrditi virološku aktivnost ibalizumaba.
- Razdoblje održavanja (od 14. dana do 25. tjedna): Virusno opterećenje procijenjeno je 14. dana liječenja radi utvrđivanja primarne mjere ishoda, a nakon toga je osnovni režim optimiziran kako bi uključivao najmanje jedan lijek na koji je virus ispitanika bio osjetljiv. Dopusštena je primjena ispitivanog lijeka kao komponente optimiziranog osnovnog režima. Počevši od 21. dana, doza održavanja od 800 mg ibalizumaba primjenjivana je svaka dva tjedna do 25. tjedna. Svrha ovog razdoblja bila je utvrditi sigurnost i trajnost virološke supresije pri primjeni ibalizumaba u kombinaciji s optimiziranim osnovnim režimom.

Većina ispitanika u ispitivanju TMB-301 bili su muškarci (85 %), bijelci (55 %) i između 23 i 65 godina starosti (srednja vrijednost dobi [SD]: 50,5 [11,0] godina). Na početku ispitivanja, medijan [min – maks] virusnog opterećenja bio je 35,350 [304 – 743,000] kopija/ml, a broj CD4⁺ T limfocita 73 [0 - 676] stanica/mm³. Ispitanici su prethodno bili izloženi intenzivnom liječenju: prije no što su pristupili ispitivanju, 53 % sudionika liječeno je s 10 ili više antiretrovirotika; 98 % ih je liječeno nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI), 98 % inhibitorima proteaze (PI), 80 % nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI), 78 % inhibitorima prijenosa lanca integraze (INSTI), 30 % inhibitorima fuzije gp41 i 20 % antagonistima koreceptora CCR5.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio ispitanika koji su postigli smanjenje virusnog opterećenja za $\geq 0,5 \log_{10}$ od početka do kraja „razdoblja funkcionalne monoterapije” u usporedbi s udjelom ispitanika koji su postigli smanjenje za $\geq 0,5 \log_{10}$ od početka do kraja „kontrolnog razdoblja”, kako je definirano u prethodnim odlomcima. Rezultati analize primarne mjere ishoda prikazani su u tablici 2 u nastavku.

Tablica 2. Udio ispitanika koji su postigli smanjenje virusnog opterećenja za $\geq 0,5 \log_{10}$ na kraju kontrolnog razdoblja i razdoblja funkcionalne monoterapije

	Udio ispitanika koji su postigli smanjenje virusnog opterećenja za $\geq 0,5 \log_{10}$ N = 40	95 % CI*
Kraj kontrolnog razdoblja	1/40 (3%)	0,06 %, 13 %
Kraj razdoblja funkcionalne monoterapije	33/40 (83%)**	67 %, 93 %

*točan interval pouzdanosti od 95 %

** p < 0,0001 na temelju McNemarovog testa kojim je uspoređen udio ispitanika koji su postigli smanjenje virusnog opterećenja za $\geq 0,5 \log_{10}$ na kraju kontrolnog razdoblja i razdoblja funkcionalne monoterapije.

Pedeset i pet posto ispitanika imalo je smanjenje virusnog opterećenja za $\geq 1 \log_{10}$, a 48 % ispitanika imalo je smanjenje virusnog opterećenja za $\geq 2 \log_{10}$ u 25. tjednu. Uočeno je povećanje srednjeg broja CD4⁺ T limfocita od 62 stanice/mm³ od početka ispitivanja do 25. tjedna (analiza populacije predviđene za liječenje, ITT analiza). Ishodi u 25. tjednu prikazani su u tablici 3. U ispitanika s početnim brojem CD4 < 50 stanica/mm³ postojala je manja vjerojatnost postizanja HIV-1 RNK < 200 kopija/ml (ili < 50 kopija/ml) u odnosu na ispitanike s > 50 stanica/mm³.

Tablica 3. Virološki odgovor u 25. tjednu prema početnom broju CD4 stanica, rezistenciji na inhibitor integraze i rezultatu ukupne osjetljivosti (OSS)* za ispitivanje TMB-301

	Broj ispitanika koji su postigli < 50 HIV-1 RNK kopija/ml (n/N)	Broj ispitanika koji su postigli < 200 HIV-1 RNK kopija/ml (n/N)
Virološki odgovor	17/40 (43%)	20/40 (50%)
Broj CD4 stanica (stanica/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-RNK (kopija/ml)		
< 100 000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
$\geq 100 000$	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Rezistencija		
S rezistencijom na INSTI	11/27 (41%)	12/27 (44%)
Bez rezistencije na INSTI	6/13 (46%)	8/13 (62%)
OSS		
0	1/5 (20%)	1/5 (20%)
1	5/12 (42%)	6/12 (50%)
2	9/18 (50%)	11/18 (61%)
3	1/3 (33%)	1/3 (33%)
4	1/2 (50%)	1/2 (50%)

* OSS označava broj u cijelosti aktivnih lijekova u optimiziranom osnovnom režimu u ispitanika (engl. *Optimized Background Regimen*, OBR) na temelju postojećih i dostupnih prethodno dobivenih rezultata testova rezistencije. Bilo je potrebno dokazati osjetljivost na lijek genotipskim i fenotipskim testiranjem, kada je testiranje objema metodama bilo tehnički izvedivo. Kao primjer, OSS 2 ukazuje na to da je testirani HIV-1 izolat bio u potpunosti osjetljiv na dva lijeka u OBR-u.

Ispitivanje TNX-355.03

Ispitivanje TNX-355.03 bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti s primjenom višekratnih doza i s tri skupine, provedeno na 82 ispitanika s infekcijom virusom HIV-1 koji nisu reagirali na visokoaktivnu antiretrovirusnu terapiju ili su imali terapijski neuspjeh. Svi su ispitanici primali OBR u kombinaciji s jednim od sljedećih režima: naizmjenične intravenske infuzije od 15 mg/kg ibalizumaba i placeba,

jednom tjedno za prvih devet doza (do posjete nakon 8. tjedna), zatim i.v. infuzije od 15 mg/kg ibalizumaba svaka dva tjedna (skupina A); 10 mg/kg i.v. infuzije ibalizumaba jednom tjedno za prvih devet doza (do posjete nakon 8. tjedna), zatim i.v. infuzije od 10 mg/kg ibalizumaba svaka dva tjedna (skupina B); ili i.v. infuzije placeba jednom tjedno za prvih devet doza (do posjete nakon 8. tjedna), zatim i.v. infuzije placeba svaka dva tjedna (skupina koja je primala placebo). Bolesnici u svim trima skupinama također su primili OBR. Od 16. tjedna bolesnici u skupini koja je primala placebo koji su doživjeli virološki neuspjeh imali su mogućnost otvorenog primanja 15 mg/kg ibalizumaba svaka dva tjedna i/ili prelaska na novi OBR. Bolesnici u skupinama A i B koji su doživjeli virološki neuspjeh imali su mogućnost prelaska na novi OBR.

U drugom tjednu, srednja vrijednost smanjenja virusnog opterećenja iznosila je 0,87 log₁₀ kopija/ml u skupini A, 1,15 log₁₀ kopija/ml u skupini B i 0,38 log₁₀ kopija/ml u skupini koja je primala placebo (p = 0,003 nasuprot skupini A, p < 0,001 nasuprot skupini B).

Do 16. tjedna, tj. prije mogućnosti prebacivanja bolesnika iz skupine koja je primala placebo na dozu ibalizumaba od 15 mg/kg svaka dva tjedna i/ili promjene OBR-a za sve bolesnike, srednja vrijednost smanjenja virusnog opterećenja iznosila je 1,07 log₁₀ kopija/ml u skupini A, 1,33 log₁₀ kopija/ml u skupini B i 0,26 log₁₀ kopija/ml u skupini koja je primala placebo (p = 0,002 nasuprot skupini A, p < 0,001 nasuprot skupini B).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trogarzo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje infekcije virusom HIV-1 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U skladu s preporučenim režimom doziranja (jedna udarna doza od 2000 mg nakon čega slijedi doza održavanja od 800 mg svaka dva tjedna), koncentracije ibalizumaba dosegle su stanje dinamičke ravnoteže nakon prve doze održavanja od 800 mg pri čemu je srednja vrijednost najniže koncentracija bila iznad 30 µg/ml tijekom intervala doziranja. Medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u serumu (T_{max}) za 2000 mg je jedan sat odnosno 10 minuta za 800 mg. Ibalizumab se primjenjuje kao i.v. infuzija. Prema definiciji, bioraspoloživost iznosi 100 %.

Distribucija

Volumen distribucije ibalizumaba je približno 4,8 l, što je usporedivo s krvožilnim prostorom, na temelju provedene populacijske farmakokinetičke analize.

Biotransformacija

Posebna ispitivanja metabolizma nisu provedena jer je ibalizumab protein. Očekuje se da će se ibalizumab razgraditi na male peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Nakon primjene pojedinačnih doza od 10 i 25 mg/kg ibalizumaba, klirens iznosi od 0,5 do 0,36 ml/h/kg, a poluvijek eliminacije iznosi 37,8 odnosno 64,1 sat. Eliminacija je nelinearna i ovisi o koncentraciji.

Linearnost/nelinearnost

Ibalizumab primijenjen kao monoterapija pokazuje nelinearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 0,3 do 25 mg/kg. Nakon primjene ibalizumaba, pri klinički relevantnoj dozi od 800 do 2000 mg, vršna

koncentracija u serumu (C_{max}) povećavala se proporcionalno dozi, dok je povećanje područja ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) bilo veće od povećanja proporcionalnog dozi. Takvi nelinearni učinci u klirensu uobičajeni su za monoklonska antitijela koja djeluju na molekule na površini stanice kao što je CD4. Takvo ponašanje karakteristično je za kinetiku eliminacije koja podliježe zasićenju (ograničenog kapaciteta).

Posebne populacije

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza kako bi se istražili potencijalni učinci odabranih kovarijata (dob, tjelesna težina, spol, početni broj CD4⁺ stanica) na farmakokinetiku ibalizumaba. Rezultati ukazuju na to da se koncentracija ibalizumaba smanjuje kako se tjelesna težina povećava. Raspon tjelesne težine bio je vrlo uzak u populacijskom farmakokinetičkom modelu i moguće je da utjecaj tjelesne težine nije precizno procijenjen. Međutim, malo je vjerojatno da će učinak utjecati na virološki ishod te nije razlog za prilagodbu doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena ispitivanja kako bi se ispitali učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku ibalizumaba. Očekuje se da oštećenje funkcije bubrega ne utječe na farmakokinetiku ibalizumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja kako bi se ispitali učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku ibalizumaba. Očekuje se da oštećenje funkcije jetre neće utjecati na farmakokinetiku ibalizumaba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ibalizumaba nije ispitana u pedijatrijskih bolesnika.

Starija populacija

Farmakokinetika ibalizumaba u gerijatrijskih bolesnika (≥ 65 godina) je ograničena ($n = 5$). Rezultati su slični onima u populaciji odraslih (≥ 18 do 65 godina), no ne mogu se donijeti konačni zaključci.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja za procjenu sigurnosti.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Ispitivanje prenatalnog i postnatalnog razvoja provedeno je na makaki majmunima. Tjedna doza ibalizumaba od 110 mg/kg primjenjivala se u gravidnih ženki 20. – 22. dana gestacije pa sve do poroda (približno 22 doze po životinji). Ova je doza primijenjena jer su AUC slobodne frakcije i C_{max} najmanje 10 puta veći od onog procijenjenog za kliničku dozu od 800 mg jednom svaka dva tjedna. Na temelju procjene razdoblja od 180 ± 2 dana nakon poroda, gravidni majmuni i njihovi potomci općenito su dobro podnosili ibalizumab. Nije bilo nuspojava (u majki, fetusa ili mladunčadi) povezanih s primjenom doze ibalizumaba od 110 mg/kg (razina doze bez opaženog štetnog učinka (NOAEL)). Međutim, CD4⁺ stanice u mladunčadi liječenih ženki bile su privremeno suprimirane tijekom 14-91 dana nakon okota u usporedbi s kontrolnom skupinom, no nije bilo dodatnog učinka na imunokompetentnost mladunčadi. Važnost ovog učinka za ljudsku trudnoću i dojenje i dalje je

nepoznata. U uvjetima ispitivanja, razina doze bez opaženog štetnog učinka (NOAEL) za razvoj bila je 110 mg/kg.

Genotoksičnost, kancerogeni potencijal

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev klorid
polisorbat 80
histidin
kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

5 godine

Razrijeđena otopina

Ako se ne primijeni odmah, razrijeđenu otopinu ibalizumaba čuvajte na temperaturi ispod 25 °C do četiri sata ili u hladnjaku (2 °C do 8 °C) do 24 sata. Ako razrijeđenu otopinu ibalizumaba čuvate u hladnjaku, ostavite je prije primjene na sobnoj temperaturi (20 °C do 25 °C) najmanje 30 minuta, ali ne više od četiri sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 2 ml (borosilikatno staklo tipa I) zatvorena čepom (butilna guma) i aluminijskim prstenom.

Pakiranje od dvije bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene lijek vizualno pregledajte kako biste isključili prisutnost stranih čestica i promjene boje. Bočice koje sadrže nerazrijeđeni ibalizumab ili infuzijsku vrećicu s razrijeđenim ibalizumabom mora

se baciti ako je otopina mutna, ako je došlo do naglašene promjene boje ili ako su prisutne strane čestice.

Ibalizumab se primjenjuje intravenski nakon razrjeđivanja odgovarajućeg broja bočica u 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml). Vidjeti tablicu 4 u nastavku za odgovarajući broj bočica potrebnih za pripremu udarne doze od 2000 mg i doze održavanja od 800 mg.

Tablica 4. Preporučena doza ibalizumaba i broj bočica po primjeni

Doza ibalizumaba	Broj bočica ibalizumaba (ukupni volumen koji treba povući)
Udarne doza od 2000 mg	10 bočica (13,3 ml)
Doza održavanja od 800 mg	4 bočice (5,32 ml)

Ibalizumab koncentrat za otopinu za infuziju mora pripremiti zdravstveni radnik primjenom sljedeće aseptične metode:

- Uklonite „flip-off” kapicu s bočice i obrišite je alkoholnom maramicom.
- Umetnite sterilnu iglu štrcaljke u bočicu kroz sredinu čepa i povucite 1,33 ml iz svake bočice (NAPOMENA: u bočici može preostati mala količina lijeka, bacite neiskorišteni dio) te uštrcajte u infuzijsku vrećicu s 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml). Za pripremu ibalizumab otopine za infuziju smije se koristiti samo 0,9 %-tna otopina natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml).
- Nakon razrjeđivanja, otopina ibalizumaba treba se odmah primijeniti.
- Bacite djelomično upotrijebljene ili prazne bočice ibalizumaba i sav neiskorišten dio razrijeđene otopine ibalizumaba sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1359/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept. (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU-a (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prvo će periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno definirala djelotvornost ibalizumaba u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, za liječenje odraslih osoba zaraženih multirezistentnim virusom HIV-1 u kojih inače nije moguće složiti režim supresivnog antivirusnog liječenja, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora provesti i dostaviti rezultate ispitivanja na temelju podataka iz registra lijekova. To ispitivanje treba provesti u skladu s dogovorenim protokolom.	Podnošenje konačnog izvješća: 31. listopada 2026.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (sadrži dvije bočice od 200 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Trogarzo 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ibalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 200 mg ibalizumaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

saharoza
natrijev klorid
polisorbat 80
histidin
kloridna kiselina
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju.
2 bočice

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/19/1359/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Trogarzo 200 mg sterilni koncentrat
ibalizumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Trogarzo 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju ibalizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Trogarzo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati Trogarzo
3. Kako primati Trogarzo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Trogarzo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Trogarzo i za što se koristi

Što je Trogarzo

Trogarzo sadrži djelatnu tvar ibalizumab. To je vrsta proteina zvana „monoklonsko antitijelo”, a može se vezati za određenu ciljnu tvar u tijelu. Pripada skupini lijekova koji se zovu „antiretrovirusni lijekovi (antiretrovirolici)”.

Za što se Trogarzo koristi

Trogarzo se primjenjuje u odraslih osoba za liječenje infekcije virusom HIV-a koja nije reagirala na više prethodno provedenih terapija.

Vaš liječnik Vam je propisao lijek Trogarzo kako bi Vam pomogao u kontroli infekcije virusom HIV-a.

Trogarzo se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima.

Također će se primjenjivati zajedno s drugim lijekovima protiv HIV-a koji se zovu „antiretrovirusni lijekovi (antiretrovirolici)”.

Kako Trogarzo djeluje

Virus HIV-a inficira stanice u Vašoj krvi naziva „CD4” ili „T limfociti”. Trogarzo se veže na receptor CD4 i sprječava virus HIV-a da uđe u krvne stanice i zarazi ih. Na taj se način smanjuje količina virusa u Vašem tijelu i održava na niskoj razini. To pomaže Vašem tijelu da poveća broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u obrani organizma od infekcija.

2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati Trogarzo

Ne smijete primiti lijek Trogarzo:

- ako ste alergični na ibalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Trogarzo.

Upozorenja i mjere opreza

Pripazite na nuspojave

Trogarzo može uzrokovati ozbiljne nuspojave o kojima morate odmah obavijestiti svog liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje:

- **znakove nove infekcije** (naziva „upalni sindrom imunosne rekonstitucije”)

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete prethodno navedenu nuspojavu (za više informacije pogledajte „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. To je stoga jer nije provedeno ispitivanja lijeka Trogarzo u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Trogarzo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako biste mogli zatrudnjeti dok primате lijek Trogarzo, morate primjenjivati pouzdanu metodu barijerne kontracepcije (na primjer kondom) uz druge metode kontracepcije, uključujući oralne kontraceptive (pilula) ili druge hormonske kontraceptive (na primjer implantate ili injekcije) da biste spriječili trudnoću.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se Trogarzo u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ili upravljati strojevima nakon što ste dobili Trogarzo ako se ne osjećate dovoljno dobro. Glavobolja, osjećaj omaglice, mučnina ili osjećaj umora česte su nuspojave lijeka Trogarzo i mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Trogarzo sadrži malu količinu natrija

Trogarzo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u svakoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primati Trogarzo

Lijek Trogarzo primat ćete pod nadzorom iskusnog liječnika ili medicinske sestre.

Trogarzo se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji se zovu „antiretrovirusni lijekovi (antiretrovirolici)”.

Koliko lijeka Trogarzo ćete primiti

Preporučena doza lijeka Trogarzo je:

- jedna udarna doza od 2000 mg pri prvoj primjeni lijeka
- nakon čega slijedi doza održavanja od 800 mg svaka dva tjedna.

Prije primjene, lijek Trogarzo dodat će se u infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida (fiziološka otopina).

Za potrebnu dozu trebat će više od jedne bočice lijeka Trogarzo.

Kako ćete primati lijek Trogarzo

Infuzija (drip) primijenit će se u venu u trajanju od 15 do 30 minuta. Vaš liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas tijekom infuzije lijeka Trogarzo i neko vrijeme nakon infuzije.

Ako propustite dozu lijeka Trogarzo

- Vrlo je važno daimate lijek Trogarzo svaka dva tjedna, prema uputama liječnika.
- Nemojte mijenjati raspored Vaših infuzija lijeka Trogarzo ili bilo kojeg drugog antiretrovirusnog lijeka bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.
- Ako propustite infuziju, odmah upitajte liječnika kada možete dogovoriti primjenu sljedeće doze.

Ako prestanete primati Trogarzo

Nastavite s infuzijama lijeka Trogarzo dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. Ako prestanete i tako dođe do prekida u Vašem liječenju, razina virusa HIV-a u Vašoj krvi može početi rasti. To je manje vjerojatno ako Trogarzoimate redovito i bez prekida u liječenju.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- Znakovi nove infekcije i promjene u imunosnom sustavu do kojih može doći nakon što počnete uzimati lijekove protiv HIV-a. Vaš imunosni sustav može ojačati i početi se boriti protiv infekcija koje su dugo vremena bile prikrivene u Vašem tijelu (to se naziva „upalni sindrom imunosne rekonstitucije”). Pripazite na nove znakove infekcije nakon što ste primili Trogarzo; one se mogu razlikovati od osobe do osobe, ovisno o vrsti infekcije koja je bila skrivena i mogu uključivati vrućicu, glavobolju, otežano disanje, bolove u trbuhu, kašljanje i natečene žlijezde (kvržice i izbočine na Vašem tijelu, vratu, pazuhu ili preponama).
- Alergijska reakcija (preosjetljivost).

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osip kože
- proljev
- mučnina ili povraćanje
- omaglica
- glavobolja
- osjećaj umora
- suha koža
- dermatitis – vrsta ekcema sa suhom kožom koja svrbi
- bol i utrnulost šaka, stopala ili nogu

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- nevoljno drhtanje

- omaglica, nesvjestica ili ošamućenost pri ustajanju
- suha usta
- osjećaj vrućine
- točkasta uzdignuća na koži ili oticanje
- svrbež ili oštećenje kože
- nastanak modrica
- poremećeni otkucaji srca
- povišeni krvni tlak ili česte promjene krvnog tlaka

Vidljivo u nalazima:

- odstupanja u rezultatima pretrage električne aktivnosti srca (EKG - elektrokardiogram)

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Trogarzo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Držati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Trogarzo sadrži

- Djelatna tvar je ibalizumab.
- Jedna bočica sadrži 200 mg ibalizumaba u 1,33 ml otopine.
- Druge pomoćne tvari su saharoza, natrijev klorid (vidjeti odlomak 2. „Trogarzo sadrži malu količinu natrija”), polisorbit 80, histidin, kloridna kiselina, voda za injekcije.

Kako Trogarzo izgleda i sadržaj pakiranja

Trogarzo je bezbojni do blago žuti, bistri do blago opalescentni koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat), bez vidljivih čestica.

Veličina pakiranja je dvije staklene bočice po kutiji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Theratechnologies Europe Limited
4th Floor, 2 Hume Street,

Dublin 2, D02 DV24, Irska
Tel: 00800 08250830
Tel.: +49 (0) 30 3119 6151
medinfo.eu@theratech.com

Ova uputa je zadnji put revidirana u mjesec GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Način primjene

Intravenska primjena

Razrijeđenu otopinu ibalizumaba mora primjeniti zdravstveni radnik.

Ibalizumab se mora primjenjivati u obliku intravenske infuzije. Ibalizumab se ne smije primjenjivati kao brza intravenska injekcija ili bolus.

Trajanje prve infuzije (udarna doza) ne smije biti kraće od 30 minuta. Ako se nisu pojavile nuspojave povezane s infuzijom, trajanje naknadnih infuzija (doze održavanja) može se smanjiti, ali ne smije biti kraće od 15 minuta.

Nakon završetka infuzije, isperite infuzijsku liniju s 30 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekcije.

Sve bolesnike mora se promatrati tijekom primjene i jedan sat nakon završetka primjene ibalizumaba, barem prilikom prve infuzije. Ako se razvije reakcija, infuziju treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje. Nije potrebna primjena profilaktičkih lijekova prije svake infuzije. Ako se u bolesnika ne pojavi nuspojava povezana s infuzijom, vrijeme praćenja nakon infuzije može se smanjiti na 15 minuta kod sljedećih infuzija.

Upute o razrjeđivanju ibalizumaba prije primjene

Ibalizumab se primjenjuje intravenski nakon razrjeđivanja odgovarajućeg broja bočica u 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml). U tablici u nastavku naveden je odgovarajući broj bočica potrebnih za pripremu udarne doze od 2000 mg i doze održavanja od 800 mg.

Preporučena doza ibalizumaba i broj bočica po primjeni

Doza ibalizumaba	Broj bočica ibalizumaba (ukupni volumen koji treba povući)
Udarne doze od 2000 mg	10 bočica (13,3 ml)
Doza održavanja od 800 mg	4 bočice (5,32 ml)

Ibalizumab koncentrat za otopinu za infuziju treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom sljedeće aseptične metode:

- Uklonite „flip-off” kapicu s bočice i obrišite je alkoholnom maramicom.
- Umetnite sterilnu iglu štrcaljke u bočicu kroz sredinu čepa i povucite 1,33 ml iz svake bočice (NAPOMENA: u bočici može preostati mala količina lijeka, bacite neiskorišteni dio) te uštrcajte u infuzijsku vrećicu s 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (9

mg/ml). Za pripremu ibalizumab otopine za infuziju smije se koristiti samo 0,9 %-tna otopina natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml).

- Nakon razrjeđivanja, otopina ibalizumaba treba se odmah primijeniti.
- Bacite djelomično upotrijebljene ili prazne bočice ibalizumaba i sav neiskorišten dio razrijeđene otopine ibalizumaba sukladno nacionalnim propisima.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Prije primjene lijek vizualno pregledajte kako biste isključili prisutnost stranih čestica i promjene boje. Bočice koje sadrže nerazrijeđeni ibalizumab ili infuzijsku vrećicu s razrijeđenim ibalizumabom mora se baciti ako je otopina mutna, ako je došlo do naglašene promjene boje ili ako su prisutne strane čestice.

Lijek koji više nije odobren