

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trogarzo 200 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200 mg di ibalizumab (in 1,33 ml di soluzione).

Ibalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di immunoglobulina G tipo 4 (IgG4) prodotto nelle cellule di mieloma murino non secernente (NS0) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione acquosa da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trogarzo, in associazione a uno o ad altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) resistente ai medicinali per i quali non sarebbe altrimenti possibile predisporre un regime antivirale soppressivo (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

La dose raccomandata di ibalizumab è una dose di carico singola di 2 000 mg seguita da una dose di mantenimento di 800 mg ogni 2 settimane.

Se il medico stabilisce che non vi sono ulteriori benefici clinici per il paziente in termini di riduzione della carica virale, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con ibalizumab, vedere paragrafo 5.1.

Dose saltata

Se si salta una dose di mantenimento (800 mg) di ibalizumab per 3 giorni o più oltre il giorno di somministrazione previsto, deve essere somministrata una dose di carico (2 000 mg) il prima possibile. Successivamente, deve essere ripresa la dose di mantenimento (800 mg) ogni 2 settimane.

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di ibalizumab nei pazienti geriatrici (età ≥ 65 anni) non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ibalizumab nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

La soluzione diluita di ibalizumab deve essere somministrata da un operatore sanitario.

Ibalizumab deve essere somministrato sotto forma di infusione endovenosa. Ibalizumab non deve essere somministrato sotto forma di infusione endovenosa rapida o in bolo.

La durata della prima infusione (dose di carico) non deve essere inferiore a 30 minuti. Se non si sono verificate reazioni avverse associate all'infusione, la durata delle successive infusioni (dosi di mantenimento) può essere ridotta a non meno di 15 minuti.

Una volta conclusa l'infusione, sciacquare con 30 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Tutti i pazienti devono essere monitorati durante e per 1 ora dopo il completamento della somministrazione di ibalizumab almeno per la prima infusione. In caso di reazioni, l'infusione deve essere interrotta e devono essere somministrate terapie mediche appropriate. Non è necessaria la somministrazione di medicinali a scopo preventivo prima di ciascuna infusione. Se i pazienti non manifestano una reazione avversa correlata all'infusione, il tempo di osservazione post-infusione può essere successivamente ridotto a 15 minuti.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS)

In pazienti affetti da HIV con immunodeficienza grave al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunistici asintomatici o residuali, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'istituzione della cART. Esempi rilevanti in proposito sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. L'IRIS è stata segnalata in 2 soggetti sui 153 trattati con ibalizumab negli studi clinici di fase 2b e 3 (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti con effetti noti

Ibalizumab contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ciascuna dose di carico di 2 000 mg o dose di mantenimento di 800 mg cioè è essenzialmente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Sulla base del meccanismo d'azione e dell'eliminazione del farmaco per elevata affinità di legame al bersaglio di ibalizumab, non si prevede che ibalizumab presenti interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Si raccomanda che le donne in età fertile usino un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di ibalizumab nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

È noto che l'immunoglobulina umana (IgG) attraversa la barriera placentare. Ibalizumab non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ibalizumab/i metaboliti siano escreti nel latte materno. È noto che la IgG umana viene escreta nel latte materno nei primi giorni dopo la nascita e che diminuisce a basse concentrazioni subito dopo; di conseguenza, non è possibile escludere un rischio per i lattanti durante questo breve periodo e ibalizumab non deve essere usato durante l'allattamento.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di ibalizumab sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ibalizumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati segnalati capogiro, nausea, stanchezza e cefalea durante il trattamento con ibalizumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che avvertono questi sintomi devono essere informati di prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state: eruzione cutanea (9,2 %), diarrea (3,9 %), capogiro (3,9 %), cefalea (3,9 %), nausea (3,9 %), stanchezza (2,0 %) e vomito (2,0 %).

Elenco delle reazioni avverse

Un elenco delle reazioni avverse è riportato nella Tabella 1. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati).

disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse associate a ibalizumab

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza*
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (vedere di seguito e paragrafo 4.4)	Non comune
Patologie del sistema nervoso	capogiro, cefalea, parestesia	Comune
	tremore	Non comune
Patologie cardiache	extrasistoli ventricolari, elettrocardiogramma anormale	Non comune
Patologie vascolari	ipertensione, ipertensione labile, ipotensione ortostatica	Non comune
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea, vomito	Comune
	bocca secca	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea**, dermatite, cute secca	Comune
	papula, prurito, eritema nodoso	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	stanchezza	Comune
	sensazione di caldo	Non comune
Traumatismi, avvelenamento e complicazioni da procedura	contusione	Non comune

* La frequenza è stata calcolata sulla base di dati di sicurezza a 24 settimane di 153 soggetti arruolati nello studio di fase 2b TMB-202 (n = 113) e nello studio di fase 3 TMB-301 (n = 40), nonché su dati di sicurezza ad almeno 48 settimane di 27 soggetti arruolati nello studio TMB-301 che sono passati allo studio di accesso allargato TMB-311.

**Comprende i termini raggruppati "eruzione cutanea", "esantema eritematoso", "eruzione cutanea generalizzata", "eruzione cutanea maculare", "eruzione maculo-papulosa", "eruzione cutanea pruriginosa" ed "eruzione cutanea papulare".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eruzione cutanea

Le eruzioni cutanee sono state comuni. In generale, le eruzioni cutanee hanno avuto un esordio precoce (ossia entro 1-3 settimane dalla prima dose di ibalizumab), sono state di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro 1-3 settimane con la continuazione della somministrazione di ibalizumab. In caso di eruzione cutanea, si raccomanda di monitorare il paziente e di istituire una terapia sintomatica laddove appropriato (ad esempio, corticosteroidi e/o antistaminici).

Dei 153 soggetti negli studi clinici di fase 2b e 3, uno ha manifestato un'eruzione cutanea severa (non grave). Questo soggetto ha presentato 8 reazioni avverse di eruzione cutanea, incluso 1 episodio di eruzione cutanea maculare, 1 episodio di eruzione cutanea generalizzata e 6 episodi di eruzione maculo-papulosa in momenti diversi durante il trattamento con ibalizumab. Non è stata intrapresa alcuna azione con ibalizumab in risposta a detti episodi.

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS)

Dei 153 soggetti, due hanno sviluppato sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS; vedere paragrafo 4.4) manifestatasi rispettivamente come esacerbazione di leucoencefalopatia multifocale progressiva (grave) e di infezione cutanea da criptococco (grave). Entrambi i soggetti hanno interrotto il trattamento con ibalizumab.

Ipersensibilità

È stato segnalato che un soggetto su 153 ha mostrato ipersensibilità (reazione allergica) il giorno 21 (ossia 7 giorni dopo la 2^a infusione di ibalizumab). Di conseguenza, ibalizumab è stato interrotto.

Immunogenicità

Tutti i 153 soggetti arruolati negli studi clinici di fase 2b e 3 sono stati sottoposti a test per verificare la presenza di anticorpi IgG anti-ibalizumab durante la loro partecipazione. È stato riscontrato che solo un soggetto presentava anticorpi anti-ibalizumab. Il soggetto non ha mostrato reazioni avverse associate al risultato di immunogenicità positiva. Il soggetto ha ricevuto la terapia con ibalizumab per altri 1,5 anni prima di sospenderla volontariamente con una carica virale non rilevabile (<50 copie/ml).

Anomalie negli esami di laboratorio

Gli aumenti di creatinina di grado 3 si sono verificati frequentemente in soggetti con malattia renale sottostante, fattori di rischio per la malattia renale e/o in soggetti che assumono terapie concomitanti note per la loro nefrotossicità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per trattare il sovradosaggio di ibalizumab. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di somministrare un adeguato trattamento sintomatico. Devono essere applicate misure di supporto standard secondo necessità, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, altri antivirali, codice ATC: J05AX23

Meccanismo d'azione

Ibalizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato di immunoglobulina G tipo 4 (IgG4), è un inibitore dell'HIV-1 diretto al dominio 2 della proteina di differenziamento CD4. Ibalizumab blocca l'infezione da parte dell'HIV-1 dei linfociti T CD4⁺ legandosi al dominio 2 di CD4 e interferendo con le fasi successive al legame necessarie per l'ingresso delle particelle del virus dell'HIV-1 nelle cellule ospiti e impedendo la trasmissione virale che si verifica attraverso la fusione cellula-cellula.

Gli studi di mappatura degli epitopi indicano che ibalizumab si lega a un epitopo conformazionale localizzato principalmente nel dominio 2 della porzione extracellulare del recettore CD4. Questo epitopo è posizionato sulla superficie di CD4 opposta al sito nel dominio 1 che è necessario per il legame delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II al CD4 e, pertanto, non interferisce con le funzioni immunitarie mediate da CD4.

Ibalizumab è attivo contro gli isolati di HIV-1 gruppo M (sottotipi A, B, C, D, E od O). È inoltre attivo contro l'HIV-1 resistente ai medicinali antiretrovirali attualmente approvati e presenta attività antiretrovirale contro l'HIV-1 R5-tropico, X4-tropico e a tropismo duplice.

I risultati dei test fenotipici e genotipici non hanno prodotto prove di resistenza incrociata tra ibalizumab e una qualsiasi delle classi approvate di medicinali antiretrovirali.

Resistenza

È stata osservata una ridotta suscettibilità a ibalizumab, come definito da una riduzione della percentuale di inibizione massima (MPI), nella maggior parte dei soggetti che hanno manifestato fallimento virologico e può essere associata a cambiamenti genotipici nella sequenza di codifica del pericapside dell'HIV-1 che provoca la perdita di siti potenziali di N-glicosilazione (PNGS) nella regione V5 di gp120. Non è atteso alcun effetto residuo rilevante di ibalizumab nei casi di sviluppo di resistenza. La ridotta suscettibilità a ibalizumab è stata riscontrata nella maggior parte dei pazienti che hanno presentato fallimento virologico fino alla settimana 24 nello studio clinico principale.

La ridotta suscettibilità a ibalizumab non altera la suscettibilità ad altri farmaci approvati e non determina la selezione di isolati virali indipendenti da CD4.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio clinico TMB-301

Lo studio clinico di fase 3 TMB-301 multicentrico a braccio singolo, è stato condotto in 40 soggetti con infezione da HIV multitrattati (heavily treatment-experienced, HTE) con HIV-1 resistente ai medicinali. I soggetti dovevano avere una carica virale superiore a 1 000 copie/ml e una resistenza documentata ad almeno un farmaco antiretrovirale, proveniente da tre classi di farmaci antiretrovirali, misurata mediante test di resistenza. I soggetti dovevano essere stati trattati con antiretrovirali per almeno 6 mesi e non dovevano rispondere o aver recentemente risposto alla terapia (ossia nelle ultime 8 settimane).

Lo studio era costituito da tre periodi distinti:

- periodo di controllo (dal giorno 0 al giorno 6): i soggetti sono stati monitorati per la loro attuale terapia non andata a buon fine oppure non hanno ricevuto alcuna terapia se non avevano risposto al trattamento e lo avevano sospeso entro le 8 settimane precedenti lo screening. Si è trattato di un periodo di osservazione al fine di stabilire la carica virale di HIV al basale;
- periodo di monoterapia funzionale (dal giorno 7 al giorno 13): tutti i soggetti hanno ricevuto una dose di carico di ibalizumab pari a 2 000 mg il giorno 7. I soggetti sottoposti a un regime ART che non ha avuto successo hanno continuato a riceverlo in aggiunta alla dose di carico di ibalizumab. Questo periodo era inteso a stabilire l'attività virologica di ibalizumab;
- periodo di mantenimento (dal giorno 14 alla settimana 25): il giorno 14 del periodo di trattamento, la carica virale è stata valutata per l'endpoint primario e, successivamente, il regime di base è stato ottimizzato al fine di includere almeno un farmaco a cui il virus del soggetto fosse sensibile. È stato consentito l'uso di un farmaco sperimentale come componente del regime di base ottimizzato. A partire dal giorno 21, una dose di mantenimento di 800 mg di ibalizumab è stata somministrata ogni due settimane fino alla settimana 25. Questo periodo era inteso a stabilire la sicurezza e la durata della soppressione virologica di ibalizumab quando usato in associazione a un regime di base ottimizzato.

La maggior parte dei soggetti nella sperimentazione TMB-301 erano maschi (85 %), bianchi (55 %) e di età compresa tra 23 e 65 anni (età media [DS]: 50,5 [11,0] anni). Al basale, la carica virale mediana [Min - Max] e la conta dei linfociti T CD4⁺ erano 35 350 [304 - 743 000] copie/ml e 73 [0 - 676] cellule/mm³, rispettivamente. I soggetti erano multitrattati: il 53 % dei partecipanti era stato trattato con 10 o più farmaci antiretrovirali prima dell'arruolamento nella sperimentazione; il 98 % era stato trattato con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), il 98 % con PI, l'80 % con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), il 78 % con inibitori del trasferimento del filamento di integrasi (INSTI), il 30 % con inibitori della fusione di gp41 e il 20 % con antagonisti del co-recettore CCR5.

L'endpoint primario di efficacia era la proporzione di soggetti che hanno raggiunto una riduzione $\geq 0,5 \log_{10}$ della carica virale dall'inizio alla fine del "periodo di monoterapia funzionale" rispetto alla proporzione di soggetti che hanno raggiunto una riduzione $\geq 0,5 \log_{10}$ dall'inizio alla fine del "periodo

di controllo”, come definito sopra. I risultati dell’analisi dell’endpoint primario sono mostrati nella Tabella 2 di seguito.

Tabella 2. Proporzione di soggetti che hanno raggiunto una riduzione $\geq 0,5 \log_{10}$ della carica virale alla fine dei periodi di monoterapia funzionale e di controllo

	Proporzione di soggetti che hanno raggiunto una riduzione $\geq 0,5 \log_{10}$ della carica virale N=40	IC 95 %*
Fine del periodo di controllo	1/40 (3%)	0,06 %, 13 %
Fine del periodo di monoterapia funzionale	33/40 (83%)**	67 %, 93 %

*intervallo di confidenza esatto al 95 %

** p < 0,0001 basato sul test di McNemar mettendo a confronto la proporzione di soggetti che hanno raggiunto una riduzione $\geq 0,5 \log_{10}$ della carica virale alla fine dei periodi di monoterapia funzionale e di controllo.

Il 55 % dei soggetti ha presentato una riduzione $\geq 1 \log_{10}$ della carica virale e il 48 % dei soggetti ha presentato una riduzione $\geq 2 \log_{10}$ della carica virale alla settimana 25. È stato osservato un aumento del numero medio di linfociti T CD4⁺ pari a 62 cellule/mm³ dal basale alla settimana 25 [analisi intent-to-treat (ITT)]. I risultati della settimana 25 sono mostrati nella Tabella 3. I soggetti con conta di CD4 al basale < 50 cellule/mm³ avevano meno probabilità di raggiungere un HIV-1 RNA < 200 copie/ml (o < 50 copie/ml) rispetto ai soggetti con > 50 cellule/mm³.

Tabella 3. Risposta virologica alla settimana 25 valutata sulla conta dei linfociti T CD4 al basale, sulla resistenza agli inibitori dell’integrasi e sul punteggio totale di suscettibilità (Overall Susceptibility Score, OSS)* per lo studio TMB-301

	N. di soggetti che hanno raggiunto <50 copie di HIV-1 RNA/ml (n/N)	N. di soggetti che hanno raggiunto <200 copie di HIV-1 RNA/ml (n/N)
Risposta virologica	17/40 (43%)	20/40 (50%)
Conta di linfociti T CD4 (cellule/mm ³)		
< 50	3/17 (18%)	4/17 (24%)
50-200	6/10 (60%)	7/10 (70%)
> 200	8/13 (62%)	9/13 (69%)
HIV-RNA (copie/ml)		
< 100 000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
$\geq 100 000$	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Resistenza		
Con resistenza INSTI	11/27 (41%)	12/27 (44%)
Senza resistenza 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%)

* L’OSS indica il numero di farmaci pienamente attivi in un regime di base ottimizzato (Optimized Background Regimen, OBR) di un soggetto in base ai risultati dei test di resistenza attuali e storici disponibili. Era richiesto di dimostrare la suscettibilità ai farmaci con test genotipici e fenotipici quando era tecnicamente fattibile eseguire i test con entrambi i metodi. Ad esempio, un OSS pari a 2 indicherebbe che l’isolato di HIV-1 sottoposto a test era completamente suscettibile a due farmaci nell’OBR.

Studio clinico TNX-355.03

Lo studio clinico TNX-355.03 è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multidoso, a 3 bracci sulla sicurezza e sull'efficacia in 82 soggetti con HIV-1 e che non stavano rispondendo o non avevano risposto alla terapia antiretrovirale altamente attiva. Tutti i soggetti hanno ricevuto OBR più 1 dei seguenti regimi: infusioni endovenose (e.v.) alternate di 15 mg/kg di ibalizumab e placebo, settimanalmente per le prime 9 dosi (durante la visita della settimana 8), quindi infusioni e.v. di 15 mg/kg di ibalizumab ogni 2 settimane (braccio A); infusioni e.v. di 10 mg/kg di ibalizumab settimanalmente per le prime 9 dosi (fino alla visita della settimana 8), quindi infusioni e.v. di 10 mg/kg di ibalizumab ogni 2 settimane (braccio B); o infusioni e.v. di placebo settimanalmente per le prime 9 dosi (fino alla visita della settimana 8), quindi infusioni e.v. di placebo ogni 2 settimane (braccio placebo). I pazienti di tutti e tre i bracci hanno anche ricevuto un OBR. A partire dalla settimana 16, i pazienti nel braccio placebo che hanno presentato fallimento virologico hanno avuto la possibilità di ricevere 15 mg/kg di ibalizumab in aperto ogni 2 settimane e/o di passare a un nuovo OBR. I pazienti nei bracci A e B che hanno presentato fallimento virologico hanno avuto la possibilità di passare a un nuovo OBR.

Alla settimana 2, la riduzione media della carica virale è stata pari a 0,87 log₁₀ copie/ml nel braccio A, 1,15 log₁₀ copie/ml nel braccio B e 0,38 log₁₀ copie/ml nel braccio placebo (p=0,003 vs braccio A, p<0,001 vs braccio B).

Entro la settimana 16, vale a dire prima del possibile passaggio dei pazienti nel braccio placebo alla dose di 15 mg/kg di ibalizumab ogni 2 settimane e/o di modificare l'OBR per tutti i pazienti, la riduzione media della carica virale è stata pari a 1,07 log₁₀ copie/ml nel braccio A, 1,33 log₁₀ copie/ml nel braccio B e 0,26 log₁₀ copie/ml nel braccio placebo (p=0,002 vs braccio A, p<0,001 vs braccio B).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trogarzo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito del regime posologico raccomandato (una singola dose di carico di 2 000 mg seguita da una dose di mantenimento di 800 mg ogni 2 settimane), le concentrazioni di ibalizumab hanno raggiunto livelli stazionari dopo la prima dose di mantenimento di 800 mg con concentrazioni minime medie superiori a 30 µg/ml per tutto l'intervallo di dosaggio. Il tempo mediano per la concentrazione sierica massima (T_{max}) di 2 000 mg e 800 mg è pari rispettivamente a 1 ora e a 10 minuti. Ibalizumab viene somministrato sotto forma di infusione endovenosa. La biodisponibilità è pari al 100 % per definizione.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di ibalizumab è di circa 4,8 l, che è paragonabile allo spazio vascolare, sulla base dell'analisi della farmacocinetica di popolazione eseguita.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo perché ibalizumab è una proteina. Si prevede che ibalizumab si degradi in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

A seguito della somministrazione di dosi singole di 10 e 25 mg/kg di ibalizumab, la clearance è compresa tra 0,5 e 0,36 ml/h/kg e l'emivita di eliminazione è pari rispettivamente a 37,8 e 64,1 ore. L'eliminazione è non lineare e dipendente dalla concentrazione.

Linearità/Non linearità

Ibalizumab somministrato come singolo agente presenta una farmacocinetica non lineare a un intervallo di dosaggio di 0,3-25 mg/kg. A seguito di somministrazione di ibalizumab, all'intervallo di dosaggio clinicamente rilevante di 800-2 000 mg, la concentrazione sierica massima (C_{max}) è aumentata proporzionalmente alla dose, mentre l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) è aumentata in modo più che proporzionale alla dose. Tali effetti non lineari nella clearance sono comuni per gli anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio le molecole della superficie cellulare, come CD4. Questo comportamento è caratteristico della cinetica di eliminazione saturabile (a capacità limitata).

Popolazioni speciali

È stata effettuata un'analisi farmacocinetica di popolazione al fine di esplorare i potenziali effetti di covariate selezionate (età, peso corporeo, sesso, conta delle cellule CD4⁺ al basale) sulla farmacocinetica di ibalizumab. I risultati suggeriscono che la concentrazione di ibalizumab diminuisce all'aumentare del peso corporeo. L'intervallo di peso corporeo era molto limitato nel modello farmacocinetico di popolazione e l'impatto del peso corporeo potrebbe non essere stimato con precisione. Tuttavia, è improbabile che l'effetto abbia un impatto sull'esito virologico e non giustifica un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali per esaminare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di ibalizumab. Non si prevede che la compromissione renale influisca sulla farmacocinetica di ibalizumab.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali per esaminare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di ibalizumab. Non si prevede che la compromissione epatica influisca sulla farmacocinetica di ibalizumab.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ibalizumab non è stata valutata in pazienti pediatrici.

Popolazione anziana

La farmacocinetica di ibalizumab nei pazienti geriatrici (età ≥ 65 anni) è limitata (n = 5). I risultati sono simili alla popolazione adulta (età compresa tra ≥18 e 65 anni), tuttavia non è possibile trarre conclusioni definitive.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di valutazioni della sicurezza *in vitro* e *in vivo*.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

È stato condotto uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale nelle scimmie cynomolgus. Ibalizumab è stato somministrato a femmine in gravidanza a una dose settimanale di 110 mg/kg dal giorno di gestazione 20-22 fino al parto (circa 22 dosi/animale). È stata somministrata tale dose in quanto pari ad almeno 10 volte l'AUC e la C_{max} cliniche del farmaco libero stimate per la dose di 800 mg ogni 2 settimane. Ibalizumab è stato generalmente ben tollerato nelle scimmie in gravidanza e nella loro progenie, quando è stato valutato dopo 180 ± 2 giorni dopo il parto. Non si sono verificati effetti avversi (materni, fetali o infantili) correlati a ibalizumab a 110 mg/kg (dose priva di effetti avversi osservati, NOAEL). Tuttavia, le cellule CD4⁺ nei lattanti delle femmine trattate sono state temporaneamente sopresse da BD14-91 rispetto al controllo, ma non si sono verificati ulteriori impatti sulla funzione immunitaria dei lattanti. La rilevanza di questo effetto per la gravidanza e l'allattamento nell'essere umano rimane sconosciuta. Nelle condizioni di questo studio, la NOAEL per quanto riguarda gli effetti sullo sviluppo è stata pari a 110 mg/kg.

Genotossicità, potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità e cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Istidina
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

5 anni

Soluzione diluita

Se non somministrata immediatamente, conservare la soluzione diluita di ibalizumab a una temperatura inferiore a 25° C per un massimo di 4 ore o in frigorifero (2° C – 8° C) per un massimo di 24 ore. Se refrigerata, lasciare riposare la soluzione diluita di ibalizumab a temperatura ambiente (20° C – 25° C) per almeno 30 minuti ma non oltre 4 ore prima della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare refrigerati (2° C – 8° C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (in vetro borosilicato di tipo I) da 2 ml chiuso con un tappo (gomma butilica) e una capsula di chiusura in alluminio.

Confezione da 2 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e alterazione del colore. I flaconcini contenenti ibalizumab non diluito o la sacca per infusione contenente ibalizumab diluito devono essere eliminati se la soluzione è torbida, se vi è una alterazione del colore pronunciata o in caso di presenza di particelle estranee.

Ibalizumab viene somministrato per via endovenosa (e.v.), dopo aver diluito il numero appropriato di flaconcini in 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %). Vedere la Tabella 4 di seguito per il numero appropriato di flaconcini necessari per preparare sia la dose di carico da 2 000 mg sia le dosi di mantenimento da 800 mg.

Tabella 4. Dose raccomandata di ibalizumab e numero di flaconcini per somministrazione

Dose di ibalizumab	Flaconcini di ibalizumab (volume totale da prelevare)
Dose di carico da 2 000 mg	10 flaconcini (13,3 ml)
Dose di mantenimento da 800 mg	4 flaconcini (5,32 ml)

Ibalizumab concentrato per soluzione per infusione deve essere preparato da un operatore sanitario usando la tecnica asettica di seguito:

- Rimuovere la capsula di chiusura a strappo dal flaconcino e pulire con un tampone imbevuto di alcol.
- Inserire l'ago della siringa sterile nel flaconcino attraverso il centro del tappo, prelevare 1,33 ml da ciascun flaconcino (NOTA: una ridotta quantità residua può rimanere nel flaconcino, eliminare la porzione non utilizzata) e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa da 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %). Per preparare la soluzione di ibalizumab per infusione non devono essere utilizzati altri diluenti endovenosi.
- Una volta diluita, la soluzione di ibalizumab deve essere somministrata immediatamente.
- Eliminare i flaconcini di ibalizumab parzialmente utilizzati o vuoti e qualsiasi porzione non utilizzata della soluzione diluita di ibalizumab in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1359/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

WuXi Biologics Co., Ltd.

108 Meiliang Road,

MaShan Binhu District,

Wuxi Jiangsu, 214092,

Cina

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

MIAS Pharma Limited

Suite 2 Stafford House, Strand Road,

Portmarnock, Co. Dublin, D13 H525

Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di ibalizumab in associazione ad altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 resistente ai medicinali per i quali non sarebbe altrimenti possibile predisporre un regime antivirale soppressivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio basato sui dati provenienti da un registro di prodotto. Questo studio deve essere condotto secondo un protocollo concordato.	Presentazione del rapporto finale: 31-ott-2026

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (contiene 2 flaconcini da 200 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trogarzo 200 mg concentrato per soluzione per infusione
ibalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 200 mg di ibalizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Istidina
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.
2 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.
Solo uso singolo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare refrigerati.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1359/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trogarzo 200 mg concentrato sterile
ibalizumab
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Trogarzo 200 mg concentrato per soluzione per infusione ibalizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Trogarzo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Trogarzo
3. Come prendere Trogarzo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Trogarzo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Trogarzo e a cosa serve

Cos'è Trogarzo

Trogarzo contiene il principio attivo ibalizumab, un tipo di proteina chiamato "anticorpo monoclonale" in grado di legarsi a un bersaglio specifico nell'organismo. Appartiene a un gruppo di medicinali denominati "antiretrovirali".

A cosa serve Trogarzo

Trogarzo è usato negli adulti per trattare l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) che in passato non ha risposto a una serie di trattamenti per l'HIV.

Il medico le ha prescritto Trogarzo per aiutare a controllare l'infezione da HIV.

Trogarzo si usa in associazione ad altri medicinali per l'HIV denominati "antiretrovirali".

Come agisce Trogarzo

Il virus dell'HIV infetta le cellule del sangue chiamate "cellule T". Trogarzo si lega al bersaglio specifico CD4 posto sulle cellule T e impedisce all'HIV di entrare nelle cellule T e di infettarle. Questa attività riduce la quantità di virus nell'organismo, mantenendola a un livello ridotto. Ciò consente all'organismo di aumentare il numero delle cellule T nel sangue. Le cellule T costituiscono un tipo di globuli bianchi importanti nell'aiutare l'organismo a combattere le infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Trogarzo

Non prenda Trogarzo:

- se è allergico a ibalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le sia somministrato Trogarzo.

Avvertenze e precauzioni

Prestare attenzione agli effetti indesiderati

Trogarzo può causare effetti indesiderati gravi di cui è necessario informare immediatamente il medico o l'infermiere. Questi comprendono:

- **segni di una nuova infezione** (denominata “sindrome infiammatoria da immunoricostruzione”)

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta la sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (per maggiori informazioni vedere “Effetti indesiderati gravi” al paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto Trogarzo non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Trogarzo

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale.

Se è possibile che rimanga incinta durante il trattamento con Trogarzo, deve usare un metodo contraccettivo di barriera affidabile (ad esempio, un preservativo) in associazione ad altri metodi contraccettivi, tra cui quello orale (pillola) o altri contraccettivi ormonali (ad esempio, impianti, iniezione), per evitare la gravidanza.

Allattamento

L'allattamento **non è raccomandato** per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno. Non è noto se Trogarzo riesca a passare nel latte materno. Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con** il medico il prima possibile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi veicoli o utilizzi macchinari se dopo aver assunto Trogarzo non si sente abbastanza bene. Mal di testa, capogiro, nausea o stanchezza sono effetti indesiderati comuni di Trogarzo e possono incidere sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Trogarzo ha un basso contenuto di sodio

Trogarzo contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ciascuna dose ed è quindi essenzialmente privo di sodio.

3. Come prendere Trogarzo

Trogarzo le sarà somministrato sotto la supervisione di un medico esperto o di un infermiere.

Trogarzo si usa in associazione ad altri medicinali denominati “antiretrovirali”.

Quantità di Trogarzo che le verrà somministrata

La dose raccomandata di Trogarzo è:

- una dose singola di 2000 mg alla prima occasione
- seguita da una dose di mantenimento di 800 mg ogni 2 settimane.

Trogarzo verrà aggiunto a una flebo (sacca da infusione) contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro (fisiologica) prima dell'uso.

Per ottenere la dose richiesta sarà necessario più di un flaconcino di Trogarzo.

Come le sarà somministrato Trogarzo

La flebo (infusione) verrà somministrata in vena nell'arco di 15-30 minuti. Lei verrà monitorato dal medico o dall'infermiere durante l'infusione di Trogarzo e per un certo periodo di tempo successivo all'infusione.

Se dimentica di prendere Trogarzo

- È molto importante che lei prenda Trogarzo ogni 2 settimane, come indicato dal medico.
- Non modifichi il calendario delle infusioni di Trogarzo o di qualsiasi altro medicinale antiretrovirale senza averne parlato prima con il medico.
- Se salta un appuntamento, chiedi immediatamente al medico quando pianificare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Trogarzo

Continui ad assumere le infusioni di Trogarzo finché il medico non le dirà di interrompere. Se interrompe e si crea un'interruzione del trattamento, il livello del virus dell'HIV nel sangue può iniziare ad aumentare. Ciò è meno probabile se assume Trogarzo regolarmente e senza interruzioni del trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- segni di una nuova infezione e cambiamenti del sistema immunitario possono verificarsi quando si inizia a usare medicinali per l'HIV. Il sistema immunitario potrebbe rafforzarsi e iniziare a combattere le infezioni nascoste nell'organismo da lungo tempo (questo fenomeno è definito "sindrome infiammatoria da immunoricostruzione"). Presti attenzione ai nuovi segni di infezione dopo aver assunto Trogarzo; questi possono essere diversi da persona a persona a seconda del tipo di infezione nascosta e potrebbero includere febbre, mal di testa, respirazione difficoltosa, mal di stomaco, tosse e rigonfiamento delle ghiandole (noduli e protuberanze sul corpo, sul collo, sull'ascella o sull'inguine);
- reazione allergica (ipersensibilità).

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se osserva uno dei seguenti effetti indesiderati:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- eruzione cutanea
- diarrea
- nausea o vomito
- capogiro
- mal di testa
- stanchezza
- pelle secca
- dermatite – un tipo di eczema con pelle secca e pruriginosa
- dolore e sensazione di torpore a mani, piedi o gambe

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- tremore
- sensazione di capogiro, di svenimento o di confusione mentale quando ci si alza in piedi
- bocca secca
- sensazione di caldo
- chiazze o gonfiore
- pelle pruriginosa o danneggiata
- lividi
- battito cardiaco anormale
- pressione del sangue elevata o frequenti variazioni della pressione sanguigna

Osservati nei test:

- risultati anormali ai test dell'attività elettrica del cuore (elettrocardiogramma)

Informi il medico o l'infermiere se osserva uno degli effetti indesiderati sopra elencati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Trogarzo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2° C – 8° C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Trogarzo

- Il principio attivo è ibalizumab.
- Un flaconcino contiene 200 mg di ibalizumab in 1,33 ml di soluzione.
- Gli eccipienti sono saccarosio, sodio cloruro (vedere il paragrafo 2 "Trogarzo ha un basso contenuto di sodio"), polisorbato 80, istidina, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Trogarzo e contenuto della confezione

Trogarzo è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) da incolore a leggermente giallo, da limpido a leggermente opalescente, senza particelle visibili.

La confezione contiene 2 flaconcini di vetro per scatola.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese AAAA.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Modo di somministrazioneUso endovenoso

La soluzione diluita di ibalizumab deve essere somministrata da un operatore sanitario.

Ibalizumab deve essere somministrato sotto forma di infusione endovenosa (e.v.). Ibalizumab non deve essere somministrato sotto forma di infusione endovenosa rapida o in bolo.

La durata della prima infusione (dose di carico) non deve essere inferiore a 30 minuti. Se non si sono verificate reazioni avverse associate all'infusione, la durata delle successive infusioni (dosi di mantenimento) può essere ridotta a non meno di 15 minuti.

Una volta conclusa l'infusione, sciacquare con 30 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Tutti i pazienti devono essere monitorati durante e per 1 ora dopo il completamento della somministrazione di ibalizumab, almeno per la prima infusione. In caso di reazioni, l'infusione deve essere interrotta e devono essere somministrate terapie mediche appropriate. Non è necessaria la somministrazione di medicinali a scopo preventivo prima di ciascuna infusione. Se i pazienti non manifestano una reazione avversa correlata all'infusione, il tempo di osservazione post-infusione può essere successivamente ridotto a 15 minuti.

Istruzioni per la diluizione di ibalizumab prima dell'uso

Ibalizumab viene somministrato per via endovenosa (e.v.), dopo aver diluito il numero appropriato di flaconcini in 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %). Vedere la tabella di seguito per il numero appropriato di flaconcini necessari per preparare sia la dose di carico da 2 000 mg sia le dosi di mantenimento da 800 mg.

Dose raccomandata di ibalizumab e numero di flaconcini per somministrazione

Dose di ibalizumab	Flaconcini di ibalizumab (volume totale da prelevare)
Dose di carico da 2 000 mg	10 flaconcini (13,3 ml)
Dose di mantenimento da 800 mg	4 flaconcini (5,32 ml)

Ibalizumab concentrato per soluzione per infusione deve essere preparato da un operatore sanitario usando la tecnica asettica di seguito:

- Rimuovere la capsula di chiusura a strappo dal flaconcino e pulire con un tampone imbevuto di alcol.
- Inserire l'ago della siringa sterile nel flaconcino attraverso il centro del tappo, prelevare 1,33 ml da ciascun flaconcino (NOTA: una ridotta quantità residua può rimanere nel flaconcino, eliminare la porzione non utilizzata) e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa da 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %). Per preparare la soluzione di ibalizumab per infusione non devono essere utilizzati altri diluenti endovenosi.
- Una volta diluita, la soluzione di ibalizumab deve essere somministrata immediatamente.
- Eliminare i flaconcini di ibalizumab parzialmente utilizzati o vuoti e qualsiasi porzione non utilizzata della soluzione diluita di ibalizumab in conformità alla normativa locale vigente.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e scolorimento. I flaconcini contenenti ibalizumab non diluito o la sacca per infusione contenente ibalizumab diluito devono essere eliminati se la soluzione è torbida, se vi è uno scolorimento pronunciato o in caso di presenza di particelle estranee.