

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trogarzo 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke flacon bevat 200 mg ibalizumab (in 1,33 ml oplossing).

Ibalizumab wordt via recombinant-DNA-technologie geproduceerd in niet-afscheidende (NS0)-cellen in myeloom van muizen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opalescente waterige oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Trogarzo is, in combinatie met (een) ander(e) antiretrovira(a)l(e) middelen, geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen die zijn geïnfecteerd met tegen meerdere geneesmiddelen resistente HIV-1-infectie voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime te construeren (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

#### Dosering

De aanbevolen dosis ibalizumab is een enkelvoudige oplaaddosis van 2.000 mg gevolgd door een onderhoudsdosis van 800 mg om de 2 weken.

Als de behandelend arts bepaalt dat er geen extra klinisch voordeel voor de patiënt met betrekking tot vermindering van de virale last bestaat, dient stopzetting van de behandeling met ibalizumab te worden overwogen (zie rubriek 5.1).

#### *Gemiste dosis*

Als een onderhoudsdosis (800 mg) ibalizumab 3 dagen of langer na de geplande doseringsdag niet is ingenomen, dient zo snel mogelijk een oplaaddosis (2.000 mg) te worden toegediend. Daarna dient de onderhoudsdosering (800 mg) om de 2 weken te worden hervat.

#### *Ouderen*

De veiligheid en werkzaamheid van ibalizumab bij geriatrische patiënten ( $\geq 65$  jaar oud) zijn niet vastgesteld.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ibalizumab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

#### Intraveneus gebruik

Verdunde ibalizumab-oplossing dient door een professionele zorgverlener te worden toegediend.

Ibalizumab dient als intraveneus infuus te worden toegediend. Ibalizumab mag niet als intraveneuze 'push' of bolus worden toegediend.

De toediening van het eerste infuus (oplaaddosis) mag niet minder dan 30 minuten duren. Als geen infusiegerelateerde ongewenste reacties zijn opgetreden, kan de duur van daaropvolgende infusies (onderhoudsdoses) worden verkort tot niet minder dan 15 minuten.

Na afloop van de infusie moet met 30 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden gespoeld.

Alle patiënten moeten worden geobserveerd tijdens de toediening van ibalizumab en gedurende één uur daarna, op zijn minst bij de eerste infusie. Als er een reactie optreedt, moet de infusie worden stopgezet en moeten passende medische behandelingen worden toegediend. Profylactische medicatie is niet gegarandeerd vóór elke infusie. Als de patiënt geen infusiegerelateerde bijwerking ondervindt, kan de observatietijd na de infusie worden verkort tot 15 minuten.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

#### Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (IRIS)

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART waargenomen. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekingssymptomen moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. IRIS werd gemeld bij 2 proefpersonen van de 153 proefpersonen die in klinische fase 2b- en 3-studies met ibalizumab werden behandeld (zie rubriek 4.8).

#### Hulpstoffen met bekend effect

Ibalizumab bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per oplaaddosis van 2.000 mg of onderhoudsdosis van 800 mg en is daarom in wezen natriumvrij.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van het werkingsmechanisme en 'target-mediated drug disposition' van ibalizumab, wordt niet verwacht dat ibalizumab farmacokinetische geneesmiddelinteracties met andere geneesmiddelen zal vertonen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Het is raadzaam dat vrouwen die kinderen kunnen krijgen tijdens de behandeling een effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ibalizumab bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Van humaan immunoglobuline (IgG) is bekend dat het de placentabariere passeert. Ibalizumab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of ibalizumab/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Van humaan IgG is bekend dat het tijdens de eerste dagen na de geboorte wordt uitgescheiden in de moedermelk, wat spoedig daarna afneemt tot lage concentraties; dientengevolge kan een risico voor baby's die borstvoeding krijgen tijdens deze korte periode niet worden uitgesloten en mag ibalizumab tijdens de borstvoeding niet worden gebruikt.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen **met HIV** hun baby geen borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ibalizumab op de vruchtbaarheid van de mens.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ibalizumab heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens de behandeling met ibalizumab is melding gemaakt van duizeligheid, misselijkheid, vermoeidheid en hoofdpijn (zie rubriek 4.8). Patiënten die deze symptomen ondervinden dient te worden geadviseerd om totdat de symptomen afnemen voorzichtig te zijn wanneer ze een voertuig besturen of machines bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren huiduitslag (9,2%), diarree (3,9%), duizeligheid (3,9%), hoofdpijn (3,9%), misselijkheid (3,9%), vermoeidheid (2,0%) en braken (2,0%).

##### Tabel met de lijst van bijwerkingen

Een tabel met de lijst van bijwerkingen is weergegeven in Tabel 1. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1. Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen in verband met ibalizumab**

| Systeemorgaanklasse                                   | Bijwerking                                                                            | Frequentie* |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Immuunsysteemaandoeningen                             | overgevoeligheid, immuunrestitutie-ontstekingssyndroom (zie hieronder en rubriek 4.4) | Soms        |
| Zenuwstelselaandoeningen                              | duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie                                                  | Vaak        |
|                                                       | tremor (beven)                                                                        | Soms        |
| Hartaandoeningen                                      | ventriculaire extrasystolen, afwijkend elektrocardiogram                              | Soms        |
| Bloedvataandoeningen                                  | hypertensie, labiele hypertensie, orthostatische hypotensie                           | Soms        |
| Maag-darmstelselaandoeningen                          | diarree, misselijkheid, braken                                                        | Vaak        |
|                                                       | droge mond                                                                            | Soms        |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                        | huiduitslag**, dermatitis, droge huid                                                 | Vaak        |
|                                                       | papula, pruritus, erythema nodosum                                                    | Soms        |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | vermoeidheid                                                                          | Vaak        |
|                                                       | een warm gevoel                                                                       | Soms        |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties     | contusie                                                                              | Soms        |

\* Frequentie werd berekend op basis van 24 weken aan veiligheidsgegevens van 153 proefpersonen die waren ingeschreven voor fase 2b-studie TMB-202 (n = 113) en fase 3-studie TMB-301 (n=40), evenals op basis van ten minste 48 weken aan veiligheidsgegevens van 27 proefpersonen uit TMB-301 die doorgingen naar 'expanded access'-studie TMB-311.

\*\*Omvat samengevoegde termen 'huiduitslag', 'erythemateuze huiduitslag', 'gegeneraliseerde huiduitslag', 'maculaire huiduitslag', 'maculopapulaire huiduitslag', 'pruritische huiduitslag' en 'papulaire huiduitslag'.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Huiduitslag*

Huiduitslag kwam vaak voor. Over het algemeen begon de huiduitslag vroeg (d.w.z. binnen 1 tot 3 weken na de eerste dosis ibalizumab), was deze licht tot matig van intensiteit en verdween deze binnen 1-3 weken bij voortgezette toediening van ibalizumab. In geval van huiduitslag wordt aangeraden om de patiënt te controleren en indien van toepassing symptomatische therapie te starten (bijv. corticosteroiden en/of antihistaminica).

Van de 153 proefpersonen in klinische fase 2b- en 3-studies ondervond één proefpersoon hevige huiduitslag (niet-ernstig). Deze proefpersoon had 8 ongewenste reacties in de vorm van huiduitslag, waaronder 1 voorval van maculaire huiduitslag, 1 voorval van gegeneraliseerde huiduitslag en 6 voorvallen van maculopapulaire huiduitslag (op verschillende momenten tijdens de behandeling met ibalizumab). Er werden geen maatregelen m.b.t. ibalizumab genomen als reactie op deze voorvallen.

#### *Immuunrestitutie-ontstekingssyndroom (IRIS)*

Van de 153 proefpersonen ontwikkelden twee proefpersonen immuunrestitutie-ontstekingssyndroom (IRIS; zie rubriek 4.4), wat zich respectievelijk manifesteerde als een exacerbatie van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (ernstig) en van door cryptokokken veroorzaakte huidinfectie (ernstig). Bij beide proefpersonen werd de behandeling met ibalizumab stopgezet.

### *Overgevoeligheid*

Bij één van de 153 proefpersonen werd melding gemaakt van overgevoeligheid (allergische reactie) op dag 21 (d.w.z. 7 dagen na de 2<sup>e</sup> infusie van ibalizumab). Als gevolg hiervan werd ibalizumab stopgezet.

### *Immunogeniciteit*

Alle 153 proefpersonen die voor klinische fase 2b- en 3-studies waren ingeschreven werden gedurende hun gehele deelname getest op de aanwezigheid van IgG-antilichamen tegen ibalizumab. Slechts één proefpersoon bleek antilichamen tegen ibalizumab te hebben. De proefpersoon had geen ongewenste reacties die werden geassocieerd met het positieve immunogeniciteitsresultaat. De proefpersoon kreeg ibalizumab-therapie gedurende nog eens 1,5 jaar voordat de proefpersoon vrijwillig stopte, met een ondetecteerbare virale last (<50 kopieën/ml).

### *Laboratoriumafwijkingen*

Er kwamen vaak creatinineverhogingen van graad 3 voor bij proefpersonen met onderliggende nierziekte, risicofactoren voor nierziekte en/of bij proefpersonen die gelijktijdige medicatie gebruikten waarvan bekend is dat deze nefrotoxisch is.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen antidotum bekend voor overdosering van ibalizumab. In geval van overdosering wordt aangeraden om de patiënt te controleren op eventuele tekenen of symptomen van ongewenste reacties en om de patiënt passende symptomatische behandeling te geven. Indien nodig dienen standaard ondersteunende maatregelen te worden genomen, waaronder controle van de vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, andere antivirale middelen. ATC-code: J05AX23

### Werkingsmechanisme

Ibalizumab, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam van immunoglobuline G type 4 (IgG4), is een op CD4-domein 2 gerichte HIV-1 remmer. Ibalizumab voorkomt dat HIV-1 CD4<sup>+</sup>-T-cellen infecteert. Dit doet ibalizumab door zich te binden aan domein 2 van CD4 en door de stappen na hechting te verstoren die nodig zijn om HIV-1-virusdeeltjes in gastheercellen te laten komen en door de virusoverdracht te voorkomen die via celfusie plaatsvindt.

Epitooptypingstudies geven aan dat ibalizumab zich bindt aan een conformatie-epitoom die zich voornamelijk bevindt in domein 2 van het extracellulaire gedeelte van de CD4-receptor. Deze epitoom is gepositioneerd op het oppervlak van CD4, tegenover de locatie in domein 1 die nodig is voor CD4-binding van de MHC klasse II-moleculen, en verstoort daarom geen CD4-gemedieerde immuunfuncties.

Ibalizumab is werkzaam tegen isolaten van HIV-1-groep M (subtypes A, B, C, D, E of O). Het middel is ook werkzaam tegen HIV-1 dat resistent is tegen op dit moment goedgekeurde antiretrovirale geneesmiddelen en vertoont antiretrovirale activiteit tegen R5-troop, X4-troop en dual-troop HIV-1.

Fenotypische en genotypische testresultaten wezen niet op kruisresistentie tussen ibalizumab en één of meer van de goedgekeurde klassen van anti-retrovirale geneesmiddelen.

### Resistentie

Er is verminderde gevoeligheid voor ibalizumab, zoals vastgesteld via een afname van het maximale percentage remming (Maximum Percent Inhibition, MPI), waargenomen bij de meeste proefpersonen die virologisch falen ondervonden en dit kan verband houden met genotypische veranderingen in de HIV-1-envelop-coderingssequentie die resulteert in het verlies van 'potential N-linked glycosylation sites' (PNGS) in de V5-lus van gp120. Er wordt geen relevant resteffect van ibalizumab verwacht in geval van resistentie-ontwikkeling. Verminderde gevoeligheid voor ibalizumab was een bevinding bij de meeste patiënten die virologisch falen ondervonden (tot week 24 in de centrale studie).

Verminderde gevoeligheid voor ibalizumab verandert de gevoeligheid voor andere goedgekeurde middelen niet en resulteert niet in de selectie van CD4-onafhankelijke virusisolaten.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Onderzoek TMB-301*

Fase 3-onderzoek TMB-301 was een eenarmig, multicenter klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd bij 40 HIV-geïnficeerde proefpersonen met tegen meerdere geneesmiddelen resistent HIV-1 die zeer veel behandelingservaring hadden. Proefpersonen moesten een virale last van meer dan 1.000 kopieën/ml hebben en gedocumenteerde resistentie tegen ten minste één antiretrovirale medicatie uit drie klassen van antiretrovirale medicatie (zoals gemeten via resistentietests). Proefpersonen moesten gedurende ten minste 6 maanden met antiretrovirale middelen zijn behandeld en de behandeling moest bij hen falen of recent (d.w.z. in de afgelopen 8 weken) hebben gefaald.

Het onderzoek bestond uit drie afzonderlijke periodes:

- Controleperiode (dag 0 tot dag 6): Proefpersonen werden gecontroleerd terwijl ze hun huidige falende therapie kregen of terwijl ze geen therapie kregen als de behandeling had gefaald en in de 8 weken voorafgaand aan de screening was stopgezet. Dit was een observationele periode om de virale last van HIV bij baseline vast te stellen.
- Periode met functionele monotherapie (dag 7 tot dag 13): Alle proefpersonen kregen een oplaaddosis van 2.000 mg ibalizumab op dag 7. Proefpersonen met een falend ART-regime bleven naast de oplaaddosis ibalizumab hun falende regime krijgen. Deze periode was bedoeld om de virologische activiteit van ibalizumab vast te stellen.
- Onderhoudsperiode (dag 14 tot week 25): Op dag 14 van de behandelingsperiode werd de virale last voor het primaire eindpunt beoordeeld, en daarna werd het achtergrondregime geoptimaliseerd met ten minste één geneesmiddel waarvoor het virus van de proefpersoon gevoelig was. Het gebruik van een experimenteel geneesmiddel als bestanddeel van het geoptimaliseerde achtergrondregime was toegestaan. Vanaf dag 21 werd tot en met week 25 om de twee weken een onderhoudsdosis van 800 mg ibalizumab toegediend. Deze periode was bedoeld om de veiligheid en duurzaamheid van virologische suppressie van ibalizumab vast te stellen bij gebruik in combinatie met een geoptimaliseerd achtergrondregime.

De meeste proefpersonen in onderzoek TMB-301 waren mannelijk (85%), blank (55%) en tussen 23 en 65 jaar oud (gemiddelde [SD] leeftijd: 50,5 [11,0] jaar). Bij baseline waren mediane [Min - Max] virale last en CD4<sup>+</sup> T-celtellingen respectievelijk 35.350 [304 - 743.000] kopieën/ml en 73 [0 - 676] cellen/mm<sup>3</sup>. De proefpersonen hadden zeer veel behandelingservaring: 53% van de deelnemers was voorafgaand aan inschrijving voor het onderzoek met 10 of meer antiretrovirale geneesmiddelen behandeld; 98% procent was behandeld met NRTI's, 98% met PI's, 80% met NNRTI's, 78% met INSTI's, 30% met gp41-fusieremmers en 20% met CCR5- co-receptorantagonisten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage proefpersonen dat een afname in virale last van  $\geq 0,5 \log_{10}$  bereikte vanaf het begin tot het einde van de 'Periode met functionele monotherapie' in

vergelijking met het percentage proefpersonen dat een afname van  $\geq 0,5 \log_{10}$  bereikte vanaf het begin tot het einde van de 'Controleperiode', zoals hierboven is beschreven. De resultaten van de analyse van het primaire eindpunt zijn in Tabel 2 hieronder weergegeven.

**Tabel 2. Percentage proefpersonen dat een afname in virale last van  $\geq 0,5 \log_{10}$  bereikte aan het einde van de controleperiode en de periode met functionele monotherapie**

|                                                | Percentage proefpersonen dat een afname in virale last van $\geq 0,5 \log_{10}$ bereikte<br>N=40 | 95 % BI*   |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Einde van controleperiode                      | 1/40 (3%)                                                                                        | 0,06%, 13% |
| Einde van periode met functionele monotherapie | 33/40 (83%)**                                                                                    | 67%, 93%   |

\*exact 95%-betrouwbaarheidsinterval

\*\* p <0,0001 op basis van McNemar-test ter vergelijking van het percentage proefpersonen dat een afname in virale last van  $\geq 0,5 \log_{10}$  bereikte aan het einde van de controleperiode en de periode met functionele monotherapie.

Vijfenvijftig procent van de proefpersonen had een afname in virale last van  $\geq 1 \log_{10}$  en 48% van de proefpersonen had een afname in virale last van  $\geq 2 \log_{10}$  in week 25. Er werd een toename in het gemiddelde aantal CD4<sup>+</sup>-T-cellen van 62 cellen/mm<sup>3</sup> waargenomen van baseline tot week 25 (Intent-To-Treat (ITT)-analyse). De uitkomsten voor week 25 zijn weergegeven in Tabel 3. Proefpersonen met CD4-tellingen bij baseline van <50 cellen/mm<sup>3</sup> hadden minder kans op het bereiken van een HIV-1 RNA van <200 kopieën/ml (of <50 kopieën/ml) dan proefpersonen met >50 cellen/mm<sup>3</sup>.

**Tabel 3. Virologische respons in week 25 op basis van CD4-celtelling bij baseline, resistentie tegen integraseremmers en algehele gevoeligheidsscore (Overall Susceptibility Score, OSS)\* voor onderzoek TMB-301**

|                                            | Aantal proefpersonen dat <50 HIV-1 RNA-kopieën/ml bereikte (n/N) | Aantal proefpersonen dat <200 HIV-1 RNA kopieën/ml bereikte (n/N) |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Virologische respons                       | 17/40 (43%)                                                      | 20/40 (50%)                                                       |
| CD4-celtellingen (cellen/mm <sup>3</sup> ) |                                                                  |                                                                   |
| < 50                                       | 3/17 (18%)                                                       | 4/17 (24%)                                                        |
| 50-200                                     | 6/10 (60%)                                                       | 7/10 (70%)                                                        |
| > 200                                      | 8/13 (62%)                                                       | 9/13 (69%)                                                        |
| HIV-RNA (kopieën/ml)                       |                                                                  |                                                                   |
| < 100.000                                  | 16/33 (48%)                                                      | 19/33 (58%)                                                       |
| $\geq 100.000$                             | 1/7 (14%)                                                        | 1/7 (14%)                                                         |
| Resistentie                                |                                                                  |                                                                   |
| Met INSTI-resistentie                      | 11/27 (41%)                                                      | 12/27 (44%)                                                       |
| Zonder INSTI-resistentie                   | 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%)                                                         |

\* De OSS geeft het aantal volledig werkzame geneesmiddelen in het geoptimaliseerde achtergrondregime (Optimized Background Regimen, OBR) van een proefpersoon aan op basis van zowel huidige als beschikbare historische resistentietestresultaten. Gevoeligheid voor het geneesmiddel moest via zowel genotypische als fenotypische tests worden aangetoond (als testen via beide methodes technisch haalbaar was). Als voorbeeld: een OSS van 2 zou aangeven dat het geteste HIV-1-isolaat volledig gevoelig was voor twee geneesmiddelen in de OBR.

Onderzoek TNX-355.03 was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 3-armig onderzoek met meervoudige doses naar veiligheid en werkzaamheid bij 82 proefpersonen met HIV-1 bij wie zeer actieve antiretrovirale therapie faalde of had gefaald. Alle proefpersonen kregen OBR plus 1 van de volgende regimes: afwisselend intraveneuze (i.v.) infusies van 15 mg/kg ibalizumab en placebo, wekelijks voor de eerste 9 doses (tot en met het bezoek in week 8), daarna i.v. infusies van 15 mg/kg ibalizumab om de 2 weken (arm A); i.v. infusies van 10 mg/kg ibalizumab per week voor de eerste 9 doses (tot en met het bezoek in week 8), daarna i.v. infusies van 10 mg/kg ibalizumab om de 2 weken (arm B); of wekelijks i.v. infusies van placebo voor de eerste 9 doses (tot en met het bezoek in week 8), daarna i.v. infusies van placebo om de 2 weken (placebo-arm). Patiënten in alle drie armen kregen ook een OBR. Vanaf week 16 hadden patiënten in de placebo-arm die virologisch falen ondervonden de optie om elke 2 weken 15 mg/kg open-label ibalizumab te krijgen en/of om over te stappen op een nieuw OBR. Patiënten in arm A en arm B die virologisch falen ondervonden hadden de optie om over te stappen op een nieuw OBR.

In week 2 was de gemiddelde afname in virale last  $0,87 \log_{10}$  kopieën/ml in arm A,  $1,15 \log_{10}$  kopieën/ml in arm B en  $0,38 \log_{10}$  kopieën/ml in de placebo-arm ( $p=0,003$  vs. arm A,  $p<0,001$  vs. arm B).

Tegen week 16, d.w.z. voorafgaand aan de mogelijke overstap van patiënten in de placebo-arm op de 15 mg/kg-dosis ibalizumab om de 2 weken en/of naar verandering in OBR voor alle patiënten, was de gemiddelde afname in virale last  $1,07 \log_{10}$  kopieën/ml in arm A,  $1,33 \log_{10}$  kopieën/ml in arm B en  $0,26 \log_{10}$  kopieën/ml in de placebo-arm ( $p=0,002$  vs. arm A,  $p<0,001$  vs. arm B).

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trogarzo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van HIV-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na het aanbevolen dosisregime (een enkelvoudige oplaaddosis van 2.000 mg gevolgd door een onderhoudsdosis van 800 mg om de 2 weken) bereikten ibalizumab-concentraties steady-state-niveaus na de eerste onderhoudsdosis van 800 mg, met gemiddelde dalconcentraties van meer dan  $30 \mu\text{g/ml}$  gedurende het gehele doseringsinterval. De mediane tijd tot de maximale serumconcentratie ( $T_{\max}$ ) van 2.000 mg en 800 mg is respectievelijk 1 uur en 10 min. Ibalizumab wordt toegediend als een i.v. infuus. De biologische beschikbaarheid is per definitie 100%.

### Distributie

Het distributievolume van ibalizumab is ongeveer 4,8 l, wat vergelijkbaar is met de vasculaire ruimte (op basis van de uitgevoerde populatiefarmacokinetische analyse).

### Biotransformatie

Omdat ibalizumab een eiwit is, zijn er geen specifieke metabolisme-onderzoeken uitgevoerd. Ibalizumab zal naar verwachting worden afgebroken tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren.

### Eliminatie

Na toedieningen van enkelvoudige doses van 10 en 25 mg/kg ibalizumab is de klaring respectievelijk 0,5 tot  $0,36 \text{ ml/uur/kg}$  en de eliminatiehalfwaardetijd respectievelijk 37,8 en 64,1 uur. De eliminatie is non-lineair en concentratie-afhankelijk.

### Lineariteit/non-lineariteit

Bij toediening als enige middel vertoont ibalizumab non-lineaire farmacokinetiek in een dosisbereik van 0,3-25 mg/kg. Na toediening van ibalizumab (in het klinisch relevante dosisbereik van 800-2.000 mg) steeg de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) dosisproportioneel, terwijl het gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC) meer dan dosisproportioneel toenam. Dergelijke non-lineaire effecten bij klaring zijn gebruikelijk voor monoklonale antilichamen die zich richten tegen moleculen op het celoppervlak, zoals CD4. Dit gedrag is karakteristiek voor verzadigbare (capaciteitsbeperkte) eliminatiekinetiek.

### Bijzondere populaties

Er werd een populatiefarmacokinetische analyse uitgevoerd om de mogelijke effecten van geselecteerde covariabelen (leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, CD4<sup>+</sup>-celtelling bij baseline) op de farmacokinetiek van ibalizumab te onderzoeken. De resultaten duiden erop dat de ibalizumab-concentratie afneemt naarmate het lichaamsgewicht toeneemt. Het lichaamsgewichtsbereik in het populatie-PK-model was zeer smal en de invloed van lichaamsgewicht kan niet nauwkeurig worden geschat. Het effect heeft echter waarschijnlijk geen invloed op de virologische uitkomst en rechtvaardigt geen dosisaanpassing.

### Nierinsufficiëntie

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om de effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van ibalizumab te onderzoeken. Er wordt niet verwacht dat nierinsufficiëntie de farmacokinetiek van ibalizumab zal beïnvloeden.

### Leverinsufficiëntie

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om de effecten van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van ibalizumab te onderzoeken. Er wordt niet verwacht dat leverinsufficiëntie de farmacokinetiek van ibalizumab zal beïnvloeden.

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van ibalizumab is niet geëvalueerd bij pediatrische patiënten.

### Ouderen

De informatie over de farmacokinetiek van ibalizumab bij geriatrische patiënten ( $\geq 65$  jaar oud) is beperkt ( $n = 5$ ). De resultaten zijn vergelijkbaar met die voor de volwassen populatie ( $\geq 18$  tot 65 jaar oud), maar er kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van *in vitro* en *in vivo* veiligheidsbeoordelingen.

### Toxiciteit voor voortplanting en ontwikkeling

Er werd een studie naar de pre- en post-natale ontwikkeling uitgevoerd bij cynomolgus-apen. Ibalizumab werd aan drachtige vrouwtjes toegediend in een dosis van 110 mg/kg per week vanaf drachtdag 20-22 tot aan de partus (ongeveer 22 doses/dier). Deze dosis werd toegediend aangezien deze ten minste 10 keer de geschatte vrije klinische AUC en  $C_{max}$  voor de dosis 800 mg Q2W is. Ibalizumab werd over het algemeen goed verdragen bij drachtige apen en hun nakomelingen, wanneer

werd geëvalueerd tot en met  $180 \pm 2$  dagen post-partum. Er waren geen ibalizumab-gerelateerde ongewenste effecten (maternaal, foetaal of bij de baby) bij 110 mg/kg (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL). CD4+-cellen bij baby's van behandelde vrouwtjes waren echter tijdelijk onderdrukt van BD14-91 in vergelijking met controledieren, maar er was geen verdere impact op de immunocompetentie van de baby's. De relevantie van dit effect voor zwangerschap en borstvoeding bij de mens is nog onbekend. Onder de omstandigheden van deze studie was het 'no-observed-adverse-effect level' (NOAEL) voor effecten op de ontwikkeling 110 mg/kg.

#### Genotoxiciteit, carcinogeen potentieel

Er zijn geen genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Natriumchloride  
Polysorbaat 80  
Histidine  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende flacon

5 jaar

#### Verdunde oplossing

Indien deze niet onmiddellijk wordt toegediend, moet de verdunde ibalizumab-oplossing gedurende maximaal 4 uur onder 25°C of gedurende maximaal 24 uur in een koelkast (2°C tot 8°C) worden bewaard. Indien gekoeld bewaard, de verdunde ibalizumab-oplossing voorafgaand aan toediening gedurende ten minste 30 minuten (maar niet meer dan 4 uur) bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) laten staan.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gekoeld (2°C - 8°C) bewaren en transporteren.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Flacon van 2 ml (type I borosilicaatglas) afgedicht met een stop (van butylrubber) en een aluminium krimpdop.

Verpakking met 2 flacons.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel dient voorafgaand aan toediening visueel op deeltjes en verkleuring te worden geïnspecteerd. Flacons die onverdunde ibalizumab bevatten of infuuszakken die verdunde ibalizumab bevatten moeten worden weggegooid als de oplossing troebel is, als er duidelijke verkleuring aanwezig is of als er vreemde deeltjes aanwezig zijn.

Ibalizumab wordt intraveneus (i.v.) toegediend, na het passende aantal flacons in 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie te hebben verdund. Zie Tabel 4 hieronder voor het passende aantal flacons dat nodig is om zowel de oplaaddosis van 2.000 mg en de onderhoudsdoses van 800 mg te bereiden.

**Tabel 4. Aanbevolen ibalizumab-dosis en aantal flacons per toediening**

| Ibalizumab-dosis           | Ibalizumab-flacons<br>(totaal op te zuigen volume) |
|----------------------------|----------------------------------------------------|
| Oplaaddosis van 2.000 mg   | 10 flacons (13,3 ml)                               |
| Onderhoudsdosis van 800 mg | 4 flacons (5,32 ml)                                |

Ibalizumab concentraat voor oplossing voor infusie dient als volgt met behulp van aseptische techniek door een professionele zorgverlener te worden bereid:

- De flip-off-dop van de flacon verwijderen en met een alcoholdoekje afvegen.
- De steriele spuitnaald door het midden van de stop in de flacon steken en uit elke flacon 1,33 ml opzuigen (OPMERKING: er kan een kleine resthoeveelheid in de flacon achterblijven, het ongebruikte gedeelte weggooiden) en overbrengen naar een infuuszak van 250 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Er mogen geen andere intraveneuze verdunningsmiddelen worden gebruikt om de ibalizumab-oplossing voor infusie te bereiden.
- Na verdunning dient de ibalizumab-oplossing onmiddellijk te worden toegediend.
- Gooi gedeeltelijk gebruikte flacons of lege ibalizumab-flacons en eventuele ongebruikte gedeelten van de verdunde ibalizumab-oplossing overeenkomstig de lokale voorschriften weg.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1359/001

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2019

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen zes maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
  - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| Beschrijving                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Uiterste datum                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <p>Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES):</p> <p>Om de werkzaamheid van ibalizumab in combinatie met andere anti-retrovirale geneesmiddelen, voor de behandeling van volwassenen die zijn geïnfecteerd met tegen meerdere geneesmiddelen resistente HIV-1-infectie voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime te construeren verder te karakteriseren, dient de vergunninghouder op basis van gegevens uit een productregister een studie uit te voeren en de resultaten hiervan te overleggen. Deze studie dient te worden uitgevoerd volgens een overeengekomen protocol.</p> | <p>Indiening van het definitieve rapport: 31-okt-2026</p> |

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

#### **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS (bevat 2 flacons met 200 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trogarzo 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
ibalizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon bevat 200 mg ibalizumab

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Sucrose  
Natriumchloride  
Polysorbaat 80  
Histidine  
Zoutzuur  
Water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.  
2 flacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Gekoeld bewaren en transporteren.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1359/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VIAL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Trogarzo 200 mg steriel concentraat  
ibalizumab  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

200 mg

**6. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Trogarzo 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie** ibalizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Trogarzo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe moet dit middel worden toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Trogarzo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Trogarzo?**

Trogarzo bevat de werkzame stof ibalizumab. Dit is een soort eiwit met de naam 'monoklonaal antilichaam' dat zich aan een specifiek doelwit in het lichaam kan hechten. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die 'antiretrovirale middelen' worden genoemd.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Trogarzo wordt bij volwassenen gebruikt om een HIV-infectie te behandelen die op een aantal HIV-behandelingen in het verleden niet heeft gereageerd.

Uw arts heeft Trogarzo voorgeschreven om te helpen bij het bestrijden van uw HIV-infectie.

Trogarzo wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen.

Het middel zal samen worden gebruikt met andere HIV-geneesmiddelen, die 'antiretrovirale middelen' worden genoemd.

##### **Hoe werkt Trogarzo?**

Het HIV-virus infecteert cellen in uw bloed die 'CD4-cellen' of 'T-cellen' worden genoemd. Trogarzo hecht zich aan de CD4-receptor en voorkomt dat HIV uw bloedcellen kan binnendringen en infecteren. Dit vermindert de hoeveelheid virus in uw lichaam en houdt dit op een laag niveau. Dit helpt uw lichaam om de CD4-celtelling in uw bloed te verhogen. CD4-cellen zijn een type witte bloedcellen die belangrijk zijn omdat ze uw lichaam helpen om infecties te bestrijden.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u Trogarzo niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Trogarzo krijgt toegediend.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### **Let op bijwerkingen**

Trogarzo kan ernstige bijwerkingen veroorzaken waar u direct uw arts of verpleegkundige over moet vertellen. Hiertoe behoren:

- **tekenen van een nieuwe infectie** (zogenoemd ‘immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom’)

Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige als u iets van het bovenstaande krijgt (voor meer informatie, zie ‘Ernstige bijwerkingen’ in rubriek 4).

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar. De reden hiervoor is dat Trogarzo in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Trogarzo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

#### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger kunt worden terwijl u Trogarzo gebruikt, moet u een betrouwbare barrièremethode als anticonceptie (bijvoorbeeld een condoom) gebruiken in combinatie met andere anticonceptiemethoden waaronder orale (de pil) of andere hormonale anticonceptiemiddelen (bijvoorbeeld implantaten, injectie) om zwangerschap te voorkomen.

#### **Borstvoeding**

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen. Het is onbekend of Trogarzo in de moedermelk terecht kan komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich niet goed genoeg voelt nadat u Trogarzo toegediend hebt gekregen. Hoofdpijn, een duizelig gevoel, misselijkheid of een vermoeid gevoel zijn vaak voorkomende bijwerkingen van Trogarzo en kunnen van invloed zijn op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen.

#### **Trogarzo heeft een laag natriumgehalte**

Trogarzo bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natrium-vrij.

### **3. Hoe moet dit middel worden toegediend?**

U zult Trogarzo krijgen toegediend onder toezicht van een ervaren arts of verpleegkundige.

Trogarzo wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen, die ‘antiretrovirale middelen’ worden genoemd.

#### **Hoeveel Trogarzo zult u toegediend krijgen?**

De aanbevolen dosis Trogarzo is:

- een enkelvoudige dosis van 2.000 mg bij de eerste gelegenheid

- gevolgd door een onderhoudsdosis van 800 mg om de 2 weken.

Trogarzo zal vóór gebruik worden toegevoegd aan een infuuszak die een natriumchloride-oplossing (zoutoplossing) bevat.

Er zal meer dan één flacon met Trogarzo nodig zijn om de benodigde dosis te verkrijgen.

### **Hoe krijgt u dit middel toegediend?**

Het infuus wordt gedurende 15 tot 30 minuten via indruppeling in een ader toegediend. Uw arts of verpleegkundige zal u tijdens de Trogarzo-infusie en gedurende een periode na uw infusie controleren.

### **Heeft u een dosis Trogarzo overgeslagen?**

- Het is zeer belangrijk dat u Trogarzo om de 2 weken volgens de instructies van uw arts krijgt toegediend.
- U mag het schema van uw Trogarzo-infusies of één of meer van uw andere antiretrovirale medicijnen niet veranderen zonder eerst met uw arts te praten.
- Als u een afspraak mist, dient u uw arts direct te vragen wanneer uw volgende dosis kan worden gepland.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Blijf doorgaan met Trogarzo-infusies totdat uw arts u vraagt om hiermee te stoppen. Als u stopt en uw behandeling wordt onderbroken, kan de concentratie HIV-virus in uw bloed gaan stijgen. Dit is minder waarschijnlijk als u Trogarzo regelmatig en zonder onderbreking van de behandeling krijgt toegediend.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen**

Neem direct contact met uw arts of verpleegkundige op als u één of meer van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- Wanneer u met het gebruik van HIV-medicijnen begint kan sprake zijn van tekenen van een nieuwe infectie en veranderingen in uw immuunsysteem. Uw immuunsysteem kan sterker worden en infecties gaan bestrijden die lange tijd in uw lichaam verborgen zijn geweest (dit wordt 'immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom' genoemd). Let op nieuwe tekenen van infectie nadat u Trogarzo toegediend hebt gekregen; deze kunnen van persoon tot persoon verschillen (afhankelijk van het type infectie dat verborgen was) en kunnen onder andere bestaan uit koorts, hoofdpijn, ademhalingsmoeilijkheden, maagpijn, hoesten en opgezwollen klieren (knobbels en bulten op uw lichaam, nek/hals, oksel of lies).
- Allergische reactie (overgevoeligheid).

### **Andere bijwerkingen**

Vertel het aan uw arts of verpleegkundige als u één of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Vaak** (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen):

- huiduitslag
- diarree
- misselijkheid, braken
- duizeligheid

- hoofdpijn
- vermoeid gevoel
- droge huid
- dermatitis – een type eczeem met droge jeukende huid
- pijn en verdoofd gevoel in handen, voeten of benen

**Soms** (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen):

- tremor (beven)
- een duizelig gevoel, een flauw gevoel of een licht gevoel in het hoofd wanneer u gaat staan
- droge mond
- een warm gevoel
- vlekken of zwellingen
- jeukende huid, of huidbeschadiging
- bloeditstoringen
- abnormale hartslag
- hoge bloeddruk of frequente veranderingen in bloeddruk

Waargenomen bij tests:

- afwijkende resultaten bij tests m.b.t. de elektrische activiteit van het hart (elektrocardiogram)

Vertel het aan uw arts of verpleegkundige als u één of meer van de hierboven vermelde bijwerkingen opmerkt.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ibalizumab.
- Eén flacon bevat 200 mg ibalizumab in 1,33 ml oplossing.
- De hulpstoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride (zie rubriek 2 'Trogarzo heeft een laag natriumgehalte'), polysorbaat 80, histidine, zoutzuur, water voor injecties.

### **Hoe ziet Trogarzo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Trogarzo is een kleurloos tot lichtgeel, helder tot licht opalescent concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) zonder zichtbare deeltjes.

De verpakkingsgrootte is 2 glazen flacons per doos.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

#### Wijze van toediening

#### Intraveneus gebruik

Verdunde ibalizumab-oplossing dient door een professionele zorgverlener te worden toegediend.

Ibalizumab dient als een intraveneus infuus te worden toegediend. Ibalizumab mag niet als intraveneuze 'push' of bolus worden toegediend.

De toediening van het eerste infuus (oplaaddosis) mag niet minder dan 30 minuten duren. Als geen ongewenste infusiegerelateerde reacties zijn opgetreden, kan de duur van daaropvolgende infusies (onderhoudsdoses) worden verkort tot niet minder dan 15 minuten.

Na afloop van de infusie moet met 30 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden gespoeld.

Alle patiënten moeten ten minste bij de eerste infusie tijdens en gedurende 1 uur na afloop van de ibalizumab-toediening worden geobserveerd. Als een reactie optreedt, moet de infusie worden gestaakt en moet een passende medische behandeling worden gegeven. Profylactische medicatie voor elke infusie is niet nodig. Als de patiënt geen infusiegerelateerde ongewenste reactie ondervindt, kan de observatietijd na infusie daarna worden verkort tot 15 minuten.

#### Instructies voor verdunning van ibalizumab vóór gebruik

Ibalizumab wordt intraveneus (i.v.) toegediend, na het passende aantal flacons in 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie te hebben verdund. Zie de tabel hieronder

voor het passende aantal flacons dat nodig is om zowel de oplaaddosis van 2.000 mg en de onderhoudsdoses van 800 mg te bereiden.

**Aanbevolen ibalizumab-dosis en aantal flacons per toediening**

| <b>Ibalizumab-dosis</b>    | <b>Ibalizumab-flacons<br/>(totaal op te zuigen volume)</b> |
|----------------------------|------------------------------------------------------------|
| Oplaaddosis van 2.000 mg   | 10 flacons (13,3 ml)                                       |
| Onderhoudsdosis van 800 mg | 4 flacons (5,32 ml)                                        |

Ibalizumab concentraat voor oplossing voor infusie dient als volgt met behulp van aseptische techniek door een professionele zorgverlener te worden bereid:

- De flip-off-dop van de flacon verwijderen en met een alcoholdoekje afvegen.
- De steriele spuitnaald door het midden van de stop in de flacon steken en uit elke flacon 1,33 ml opzuigen (OPMERKING: er kan een kleine resthoeveelheid in de flacon achterblijven, het ongebruikte gedeelte weggooien) en overbrengen naar een infuuszak van 250 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Er mogen geen andere intraveneuze verdunningsmiddelen worden gebruikt om de ibalizumab-oplossing voor infusie te bereiden.
- Na verdunning dient de ibalizumab-oplossing onmiddellijk te worden toegediend.
- Gooi gedeeltelijk gebruikte flacons of lege ibalizumab-flacons en eventuele ongebruikte gedeelten van de verdunde ibalizumab-oplossing overeenkomstig de lokale voorschriften weg.

**Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel**

Dit geneesmiddel dient voorafgaand aan toediening visueel op deeltjes en verkleuring te worden geïnspecteerd. Flacons die onverdunde ibalizumab bevatten of infuuszakken die verdunde ibalizumab bevatten moeten worden weggegooid als de oplossing troebel is, als er duidelijke verkleuring aanwezig is of als er vreemde deeltjes aanwezig zijn.