

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trogarzo 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg ibalizumabu (w 1,33 ml roztworu).

Ibalizumab wytwarza się przy użyciu technologii rekombinowanego DNA w linii mysich komórek szpiczaka (NSO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Bezbarwny lub lekko żółtawy, przejrzysty lub lekko opalizujący roztwór wodny.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Lek Trogarzo, w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, jest przeznaczony do leczenia dorosłych pacjentów zakażonych wielolekoopornym szczepem HIV-1, którzy nie mogą korzystać z innych możliwości przeciwwirusowego leczenia supresyjnego (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka ibalizumabu to pojedyncza dawka uderzeniowa wynosząca 2 000 mg, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 800 mg co 2 tygodnie.

Jeżeli lekarz prowadzący stwierdzi, że nie ma dodatkowych korzyści klinicznych dla pacjenta pod względem obniżenia miana wirusa, należy rozważyć zaprzestanie leczenia ibalizumabem – patrz punkt 5.1.

#### *Pominięcie dawki*

W razie pominięcia dawki podtrzymującej (800 mg) ibalizumabu przez co najmniej 3 dni od planowego dnia podania, należy jak najszybciej podać dawkę uderzeniową (2 000 mg). Następnie należy kontynuować podawanie dawki podtrzymującej (800 mg) co 2 tygodnie.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ibalizumabu u pacjentów geriatrycznych (powyżej 65. roku życia).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania ibalizumabu u dzieci poniżej 18. roku życia. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Podanie dożylnie

Rozcieńczony roztwór ibalizumabu powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

Ibalizumab należy podawać w postaci infuzji dożylniej. Nie wolno podawać ibalizumabu w formie wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.

Pierwsza infuzja (dawka uderzeniowa) powinna trwać co najmniej 30 minut. Jeżeli nie wystąpiły działania niepożądane związane z infuzją, czas trwania kolejnych infuzji (dawki podtrzymujące) można skrócić do co najmniej 15 minut.

Po zakończeniu infuzji należy zastosować płukanie linii infuzyjnej 30 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Pacjenci powinni pozostawać pod obserwacją w trakcie podawania ibalizumabu i przez 1 godzinę po jego zakończeniu przynajmniej w przypadku pierwszej infuzji. W razie wystąpienia reakcji należy przerwać infuzję i wdrożyć właściwe leczenie. Nie ma potrzeby profilaktycznego stosowania leków przed każdą infuzją. Jeżeli u pacjenta nie wystąpiły działania niepożądane związane z infuzją, czas obserwacji pacjenta po zakończeniu infuzji można skrócić do 15 minut.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem – patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS)

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w momencie rozpoczęcia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia cART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zespół rekonstrukcji immunologicznej stwierdzono u 2 ze 153 osób leczonych ibalizumabem w fazie 2b i 3 badań klinicznych (patrz punkt 4.8.)

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ibalizumab zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce uderzeniowej wynoszącej 2 000 mg lub dawce podtrzymującej wynoszącej 800 mg, można zatem uznać, że nie zawiera sodu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Biorąc pod uwagę mechanizm działania ibalizumabu oraz jego dystrybucję uzależnioną od miejsc wiążących lek, ibalizumab nie powinien wchodzić w farmakokinetyczne interakcje z innymi produktami leczniczymi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym podczas leczenia zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

##### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania ibalizumabu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Wiadomo, że ludzka immunoglobulina (IgG) przenika przez barierę łożyskową. Nie zaleca się stosowania ibalizumabu w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ibalizumab i (lub) jego metabolity są wydalany z mlekiem kobiecym. Wiadomo natomiast, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem kobiecym podczas pierwszych dni po porodzie, a jej stężenie niedługo potem maleje, dlatego też w tym krótkim okresie nie wolno wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią i nie powinno się stosować ibalizumabu podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

##### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu ibalizumabu na płodność u ludzi.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ibalizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia ibalizumabem zgłaszano zawroty głowy, nudności, zmęczenie i bóle głowy (patrz punkt 4.8). Pacjentów, u których wystąpiły wspomniane objawy, należy poinformować o zachowaniu ostrożności podczas prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn do czasu złagodzenia objawów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały wysypkę (9,2%), biegunkę (3,9%), zawroty głowy (3,9%), bóle głowy (3,9%), nudności (3,9%), zmęczenie (2,0%) oraz wymioty (2,0%).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 1. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z ibalizumabem**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania*
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, zespół rekonstrukcji immunologicznej (patrz poniżej i punkt 4.4)	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy, parestezje	Często
	drżenie	Niezbyt często
Zaburzenia pracy serca	dotaddkowe skurcze komorowe, nieprawidłowości na elektrokardiogramie	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, chwiejne nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty	Często
	suchość w ustach	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka**, zapalenie skóry, suchość skóry	Często
	grudki podskórne, świąd, rumień guzowaty	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	Często
	uczucie gorąca	Niezbyt często
Obrażenia, zatrucie i powikłania po zabiegach	stłuczenia (sińce)	Niezbyt często

\* Częstość obliczono na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zgromadzonych przez 24 tygodnie od 153 uczestników badania TMB-202 fazy 2b (n = 113) oraz badania TMB-301 fazy 3 (n = 40), a także danych dotyczących bezpieczeństwa zgromadzonych przez 48 tygodni od 27 uczestników badania TMB-301, które przekształciło się w rozszerzone badanie dostępu TMB-311.

\*\*Określenie zbiorcze obejmujące „wysypkę”, „wysypkę rumieniową”, „wysypkę ogólną”, „wysypkę plamistą”, „wysypkę plamisto-grudkową”, „wysypkę świądową” i „wysypkę grudkową”.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Wysypka*

Odnotowano częste występowanie wysypek. Wysypki z reguły pojawiały się wcześniej (tj. od 1. do 3. tygodnia po podaniu pierwszej dawki ibalizumabu), miały lekkie lub umiarkowane nasilenie i ustępowały w ciągu 1-3 tygodni przy stałym podawaniu ibalizumabu. W przypadku wystąpienia wysypki zaleca się monitorowanie pacjenta oraz, w stosownych przypadkach, rozpoczęcie leczenia objawowego (np. kortykosteroidowymi i (lub) przeciwhistaminowymi produktami leczniczymi).

Spośród 153 uczestników badań klinicznych fazy 2b i 3 jedna osoba doświadczyła silnej wysypki (o łagodnym przebiegu). U osoby tej wystąpiło 8 działań niepożądanych w postaci wysypki, w tym jeden przypadek wysypki plamistej, jeden przypadek wysypki ogólnej oraz 6 przypadków wysypki plamisto-grudkowej w różnych momentach leczenia ibalizumabem. W odpowiedzi na powyższe zdarzenia nie podjęto żadnych działań dotyczących ibalizumabu.

#### *Zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS)*

U dwóch osób spośród 153 uczestników rozwinął się zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS; patrz punkt 4.4), objawiający się (poważnym) zaostrzeniem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej oraz (poważnym) zaostrzeniem kryptokokozy skórnej. U obu osób wstrzymano leczenie ibalizumabem.

### *Nadwrażliwość*

U jednej ze 153 osób stwierdzono nadwrażliwość (reakcję alergiczną) 21. dnia (tj. 7 dni po drugiej infuzji ibalizumabu). Wstrzymano podawanie ibalizumabu.

### *Immunogenność*

Wszystkich 153 uczestników badań klinicznych fazy 2b i 3 badano na obecność przeciwciał IgG przeciw ibalizumabowi. Przeciwciała przeciw ibalizumabowi znaleziono u tylko jednej osoby. U osoby tej nie wystąpiły działania niepożądane związane z pozytywnym wynikiem badań na immunogenność. Osobę tę leczono ibalizumabem jeszcze przez 1,5 roku, a następnie zrezygnowała ona z leczenia dobrowolnie, przy czym miano wirusa było niewykrywalne (< 50 kopii/ml).

### *Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych*

Podniesienie stężenia kreatyniny stopnia 3. występowało często u osób cierpiących na choroby nerek, osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na choroby nerek i (lub) u osób przyjmujących jednocześnie leki o stwierdzonym działaniu nefrotoksycznym.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znana odtrutka na przedawkowanie ibalizumabu. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w celu wykrycia wszelkich oznak lub objawów działań niepożądanych i rozpoczęcia właściwego leczenia objawowego. Należy stosować standardowe środki pomocnicze według potrzeb, w tym monitorowanie parametrów życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty przeciwwirusowe do użytku ogólnoustrojowego, inne produkty przeciwwirusowe. Kod ATC: J05AX23

#### Mechanizm działania

Ibalizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne immunoglobuliny G typu 4. (IgG4) jest inhibitorem HIV-1 ukierunkowanym na domenę 2 CD4. Ibalizumab blokuje szczep HIV-1 przed zakażeniem limfocytów T CD4<sup>+</sup>, wiążąc się z drugą domeną CD4, a następnie zakłócając działania wymagane do wniknięcia cząsteczek wirusowych do komórek gospodarza po przyłączeniu wirusa HIV-1 oraz zapobiegając przenoszeniu wirusa, zachodzącemu poprzez łączenie komórek.

Badania mapowania epitopów wskazują, że ibalizumab wiąże się z epitopem konformacyjnym znajdującym się głównie w drugiej domenie pozakomórkowej części receptora CD4. Epitop ten jest umiejscowiony na powierzchni CD4, naprzeciwko regionu, który w pierwszej domenie jest wykorzystywany do wiązania cząsteczek MHC klasy II, dlatego też nie zaburza funkcji odpornościowych CD4.

Ibalizumab wykazuje aktywność przeciwko izolatom HIV-1 należącym do grupy M (subtypy A, B, C, D, E lub O). Wykazuje on także aktywność przeciwko wirusom HIV-1 opornym na zatwierdzone przeciwtropowirusowe produkty lecznicze, a także przeciwko R5-tropowemu, X4-tropowemu i dwutropowemu wirusowi HIV-1.

Wyniki badań fenotypowych i genotypowych nie wykazały istnienia oporności krzyżowej między ibalizumabem, a którąkolwiek z zatwierdzonych klas przeciwtretowirusowych produktów leczniczych.

### Oporność

Obniżoną podatność na ibalizumab, stwierdzoną na podstawie obniżonej maksymalnej wartości procentowej hamowania (ang. maximal percentage inhibition – MPI), zaobserwowano u większości osób, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne i może być ona związana ze zmianami genotypowymi w sekwencji kodującej otoczki HIV-1, co skutkuje utratą obszarów N-glikozylacji pętli V5 gp120. W przypadku wytworzenia oporności ibalizumab nie wywołuje istotnych działań niepożądanych. Obniżona podatność na ibalizumab została zaobserwowana u większości pacjentów, u których do 24. tygodnia badania podstawowego wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne.

Obniżona podatność na ibalizumab nie wpływa na podatność na inne zarejestrowane produkty i nie skutkuje wyborem niezależnych od CD4 izolatów wirusowych.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Badanie TMB-301*

Badanie TMB-301 fazy 3 było wieloośrodkowym badaniem klinicznym przeprowadzonym na jednej grupie 40 osób leczonych od dłuższego czasu, zakażonych wirusem HIV z wielolekoopornym HIV-1. Wymogiem badania było, by miano wirusa każdej z badanych osób wynosiło ponad 1 000 kopii/ml oraz by każda z tych osób miała udokumentowaną oporność na co najmniej jeden lek przeciwtretowirusowy z trzech klas leków przeciwtretowirusowych zmierzoną w badaniu oporności. Osoby poddane badaniu musiały być nieskutecznie leczone lekami przeciwtretowirusowymi przez co najmniej 6 miesięcy lub stosowano u nich leczenie niedawno zakończone niepowodzeniem (w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie).

Badanie zostało podzielone na trzy oddzielne okresy:

- Okres kontrolny (od dnia 0. do dnia 6.): Osoby badane były monitorowane w trakcie trwającego nieskutecznego leczenia lub nie były leczone, jeżeli leczenie zawiodło i zostało wstrzymane w ciągu 8 tygodni poprzedzających obserwację. Był to okres obserwacji, podczas którego ustalono początkowe miano wirusa.
- Okres monoterapii funkcjonalnej (od dnia 7. do dnia 13.): Siódmego dnia wszystkie osoby badane otrzymały dawkę uderzeniową ibalizumabu wynoszącą 2 000 mg. Osoby poddawane nieskutecznemu leczeniu lekami przeciwtretowirusowymi kontynuowały przyjmowanie swoich leków oprócz przyjmowania dawki ibalizumabu. Okres ten służył określeniu aktywności wirusologicznej ibalizumabu.
- Okres podtrzymujący (od dnia 14. do tygodnia 25.): Czternastego dnia leczenia miano wirusa poddano ocenie względem pierwszorzędnego punktu końcowego, a następnie zoptymalizowano podstawowy zestaw leków, tak by uwzględnić co najmniej jeden lek, na który wirus osoby badanej był oporny. Zezwolono na wykorzystanie leków eksperymentalnych w ramach zoptymalizowanego podstawowego zestawu leków. Począwszy od dnia dwudziestego pierwszego do końca tygodnia dwudziestego piątego co dwa tygodnie podawano dawkę podtrzymującą ibalizumabu wynoszącą 800 mg. Okres ten służył określeniu bezpieczeństwa i trwałości supresji wirusologicznej ibalizumabu stosowanego w połączeniu ze zoptymalizowanym podstawowym zestawem leków.

Większość osób w badaniu TMB-301 stanowiły osoby płci męskiej (85%), rasy białej (55%), w wieku od 23 do 65 lat (średnia wieku [SD]: 50,5 [11,0] lat). Przed badaniem mediany [min - max] miana wirusa i liczby limfocytów T CD4<sup>+</sup> wynosiły odpowiednio 35 350 [304 - 743 000] kopii/ml i 73 [0 - 676] komórek/mm<sup>3</sup>. Osoby badane były leczone od dłuższego czasu: 53% uczestników było leczonych dziesięcioma lub ponad dziesięcioma lekami przeciwtretowirusowymi przed dołączeniem do badania; 98% było leczonych NRTI, 98% PI, 80% NNRTI, 78% INSTI, 30% inhibitorami fuzji gp41, a 20% antagonistami koreceptora CCR5.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności to proporcja osób, których miano wirusa obniżyło się o  $\geq 0,5 \log_{10}$  od początku do końca okresu monoterapii funkcjonalnej w porównaniu do proporcji osób, których miano wirusa obniżyło się o  $\geq 0,5 \log_{10}$  od początku do końca okresu kontrolnego, zgodnie z opisem powyżej. Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego znajdują się w tabeli 2 poniżej.

**Tabela 2. Proporcja osób, których miano wirusa obniżyło się o  $\geq 0,5 \log_{10}$  na koniec okresu kontrolnego i okresu monoterapii funkcjonalnej**

	<b>Proporcja osób, których miano wirusa obniżyło się o <math>\geq 0,5 \log_{10}</math> N=40</b>	<b>95% CI*</b>
Koniec okresu kontrolnego	1/40 (3%)	0,06%, 13%
Koniec okresu monoterapii funkcjonalnej	33/40 (83%)**	67%, 93%

\*dokładny 95% przedział ufności

\*\* p < 0,0001 według testu McNemara, porównującego proporcję osób, których miano wirusa obniżyło się o  $\geq 0,5 \log_{10}$  na koniec okresu kontrolnego i okresu monoterapii funkcjonalnej.

W tygodniu 25. u 55% badanych zanotowano obniżenie miana wirusa o  $\geq 1 \log_{10}$ , natomiast u 48% o  $\geq 2 \log_{10}$ . Od rozpoczęcia badania do tygodnia 25. zaobserwowano zwiększenie średniej liczby limfocytów T CD4<sup>+</sup> rzędu 62 komórek/mm<sup>3</sup> (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)). Wyniki z tygodnia 25. znajdują się w tabeli 3. Osoby, u których początkowa liczba CD4 wynosiła < 50 komórek/mm<sup>3</sup> rzadziej osiągały poziom HIV-1 RNA < 200 kopii/ml (lub < 50 kopii/ml) niż osoby o liczbie > 50 komórek/mm<sup>3</sup>.

**Tabela 3. Odpowiedź wirusologiczna w tygodniu 25, zgodnie z początkową liczbą limfocytów CD4, opornością na inhibitor integrazy i ogólny wynik podatności (OSS)\* dla badania TMB-301**

	<b>Liczba osób, które osiągnęły &lt;50 HIV-1 RNA kopii/ml (n/N)</b>	<b>Liczba osób, które osiągnęły &lt;200 HIV-1 RNA kopii/ml (n/N)</b>
Odpowiedź wirusologiczna	17/40 (43%)	20/40 (50%)
Liczba komórek CD4 (komórek/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 (kopii/ml)		
< 100 000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
$\geq 100 000$	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Oporność		
Bez oporności na INSTI	11/27 (41%)	12/27 (44%)
Przy oporności na INSTI	6/13 (46%)	8/13 (62%)
OSS		
0	1/5 (20%)	1/5 (20%)
1	5/12 (42%)	6/12 (50%)
2	9/18 (50%)	11/18 (61%)
3	1/3 (33%)	1/3 (33%)
4	1/2 (50%)	1/2 (50%)

\* OSS wskazuje liczbę w pełni aktywnych leków w zoptymalizowanym podstawowym zestawie leków danej osoby na podstawie bieżących i dostępnych historycznych wyników badań oporności. Konieczne było wykazanie podatności na lek zarówno w badaniach genotypowych, jak i fenotypowych, gdy badanie obiema metodami było technicznie możliwe. Na



przykład OSS równy 2 oznacza, że badany izolat HIV-1 był w pełni podatny na dwa leki w zoptymalizowanym podstawowym zestawie leków.

### *Badanie TNX-355.03*

Badanie TNX-355.03 było wielośrodkiem, kontrolowanym placebo, wielodawkowym badaniem klinicznym na trzech grupach z podwójnie ślepą próbą i randomizacją oraz badaniem skuteczności przeprowadzonym na 82 osobach zakażonych HIV-1, u których wysoce aktywne leczenie przeciwretrowirusowe było nieskuteczne. Wszystkim badanym podano zoptymalizowany podstawowy zestaw leków oraz jeden z następujących leków: infuzje dożylnie zawierające 15 mg/kg ibalizumabu na przemian z placebo co tydzień przez pierwszych 9 dawek (do wizyty w tygodniu 8.), następnie infuzje dożylnie zawierające 15 mg/kg ibalizumabu co 2 tygodnie (grupa A); infuzje dożylnie zawierające 10 mg/kg ibalizumabu co tydzień przez pierwszych 9 dawek (do wizyty w tygodniu 8.), następnie infuzje dożylnie zawierające 10 mg/kg ibalizumabu co 2 tygodnie (grupa B); lub infuzje dożylnie zawierające placebo co tydzień przez pierwszych 9 dawek (do wizyty w tygodniu 8.), następnie infuzje dożylnie zawierające placebo co 2 tygodnie (grupa placebo). Pacjenci we wszystkich trzech grupach otrzymali także zoptymalizowany podstawowy zestaw leków. Od tygodnia 16. pacjenci w grupie placebo, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, mieli możliwość otrzymania 15 mg/kg ibalizumabu co dwa tygodnie w warunkach próby otwartej i (lub) zmiany podstawowego zestawu leków. Pacjenci w grupie A i B, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, mieli możliwość zmiany podstawowego zestawu leków.

W tygodniu 2. obniżenie średniego miana wirusa wyniosło 0,87 log<sub>10</sub> kopii/ml w grupie A, 1,15 log<sub>10</sub> kopii/ml w grupie B i 0,38 log<sub>10</sub> kopii/ml w grupie placebo (p = 0,003 vs grupa A, p < 0,001 vs grupa B).

W tygodniu 16., tj. zanim pacjenci z grupy placebo mogli zdecydować się na przyjmowanie 15 mg/kg ibalizumabu co 2 tygodnie i (lub) zmianę podstawowego zestawu leków, obniżenie średniego miana wirusa wyniosło 1,07 log<sub>10</sub> kopii/ml w grupie A, 1,33 log<sub>10</sub> kopii/ml w grupie B oraz 0,26 log<sub>10</sub> kopii/ml w grupie placebo (p = 0,002 vs grupa A, p < 0,001 vs grupa B).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Trogarzo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zarażenia wirusem HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu zalecanych dawek (jedna dawka uderzeniowa wynosząca 2 000 mg, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 800 mg co 2 tygodnie) stężenie ibalizumabu osiągnęło stan stacjonarny po pierwszych 800 mg dawki podtrzymującej przy średnim najniższym stężeniu o wartości ponad 30 µg/ml w okresie między dawkami. Mediana czasu maksymalnego stężenia w surowicy (T<sub>max</sub>) 2 000 mg i 800 mg wynosi odpowiednio 1 godzinę i 10 minut. Ibalizumab podaje się w postaci infuzji dożylniej. Biodostępność z definicji wynosi 100%.

### Dystrybucja

Objętość podawanego ibalizumabu to ok. 4,8 l, co odpowiada przestrzeni naczyń krwionośnych na podstawie populacyjnych badań farmakokinetycznych.

### Metabolizm

Nie przeprowadzono szczegółowych badań metabolicznych, ponieważ ibalizumab jest białkiem. Powinien on rozkładać się na małe peptydy i pojedyncze aminokwasy.

## Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki 10 i 25 mg/kg ibalizumabu klirens wynosi 0,5 do 0,36 ml/h/kg, a okres półtrwania w fazie eliminacji odpowiednio 37,8 i 64,1 godzin. Eliminacja jest nieliniowa i zależy od stężenia.

## Liniowość lub nieliniowość

Ibalizumab podawany pojedynczo charakteryzuje się nieliniową farmakokinetyką w zakresie dawek 0,3-25 mg/kg. Po podaniu ibalizumabu w klinicznie istotnym zakresie dawek 800-2 000 mg maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) wzrastało proporcjonalnie do wielkości dawki, natomiast pole pod krzywą stężenia i czasu (AUC) rosło szybciej niż proporcjonalnie do wielkości dawki. Takie nieliniowe skutki w klirensie są częste w przypadku przeciwciał monoklonalnych działających na cząsteczki na powierzchni komórek, na przykład CD4. Takie zachowanie jest charakterystyczne dla kinetyki eliminacji wysycalnej (o ograniczonej pojemności).

## Specjalne grupy pacjentów

Aby poznać potencjalne skutki wybranych zmiennych na farmakokinetykę ibalizumabu (takich jak wiek, masa ciała, płeć, podstawowa liczba limfocytów CD4<sup>+</sup>), przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyczne. Wyniki sugerują, że stężenie ibalizumabu zmniejsza się wraz ze wzrostem masy ciała. Zakres masy ciała w modelu farmakokinetycznym jest bardzo wąski i nie można dokładnie określić wpływu, jaki wywiera masa ciała. Jest jednak wątpliwe, by wpływała ona na rezultat wirusologiczny i nie uzasadnia zmiany wielkości dawki.

## Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących skutków zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę ibalizumabu. Zaburzenia czynności nerek nie powinny oddziaływać na farmakokinetykę ibalizumabu.

## Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących skutków zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę ibalizumabu. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny oddziaływać na farmakokinetykę ibalizumabu.

## Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ibalizumabu u dzieci i młodzieży nie została poddana badaniom.

## Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka ibalizumabu u pacjentów geriatrycznych ( $\geq 65$ . roku życia) jest ograniczona ( $n = 5$ ). Wyniki są podobne jak w przypadku dorosłych ( $\geq 18$ . do 65. roku życia), przy czym nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych *in vitro* i *in vivo* dotyczących bezpieczeństwa, nie wykazały szkodliwości dla ludzi.

## Szkodliwy wpływ na rozrodczość i rozwój.

Badanie rozwoju prenatalnego i postnatalnego przeprowadzono na makakach krabożernych. Ibalizumab podawano ciężarnym samicom w dawkach tygodniowych wynoszących 110 mg/kg od 20.-22. dnia ciąży do momentu rozwiązania (ok. 22 dawki/zwierzę). Podawana dawka stanowi co najmniej dziesięciokrotność szacunkowego wolnego klinicznego AUC i Cmax dla codwutygodniowej dawki 800 g. Według oceny przeprowadzanej 180 ± 2 dni po porodzie ciężarne małpy i ich potomstwo z reguły dobrze tolerowały ibalizumab. Przy dawce 110 mg/kg (poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków, NOAEL) nie wystąpiły żadne szkodliwe skutki związane z ibalizumabem (dla matki, płodu lub dziecka). Limfocyty CD4+ u niemowląt samic poddanych leczeniu były jednak tymczasowo stłumione w odniesieniu do BD14-91 w porównaniu do grupy kontrolnej, ale nie odnotowano dalszego wpływu na czynności układu odpornościowego niemowląt. Nie jest znane znaczenie tego faktu dla ciąży ludzkiej i karmienia piersią. W warunkach niniejszego badania poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (NOAEL) wyniósł 110 mg/kg.

## Genotoksyczność, potencjał rakotwórczy

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności i potencjału rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
Histrydina  
Kwas chlorowodorowy (w celu dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Z powodu braku badań dotyczących zgodności nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi poza produktami wymienionymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

5 lata

#### Rozcieńczony roztwór

Jeżeli rozcieńczony roztwór ibalizumabu nie będzie podany natychmiast, należy go przechowywać do 4 godzin w temperaturze do 25°C lub do 24 godzin w lodówce (2°C do 8°C). Jeżeli rozcieńczony roztwór ibalizumabu jest przechowywany w lodówce, przed podaniem pacjentowi należy pozostawić go na co najmniej 30 minut – ale mniej niż 4 godziny – w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C).

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać i transportować w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła borokrzemowego typu I o pojemności 2 ml z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym kapslem.

Zestaw 2 fiolek.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem produktu leczniczego należy poddać oględzinom pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Fiolki zawierające nierozcieńczony ibalizumab lub worki infuzyjne zawierające rozcieńczony ibalizumab należy usunąć w przypadku zmętnienia, wystąpienia cząstek stałych lub zmiany zabarwienia.

Ibalizumab podaje się dożylnie po rozcieńczeniu stosownej liczby fiolek w 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania. W tabeli 4 poniżej opisano stosowną liczbę fiolek, jakiej należy użyć do przygotowania dawki uderzeniowej wynoszącej 2 000 mg oraz dawek podtrzymujących wynoszących 800 mg.

**Tabela 4. Jednorazowa zalecana dawka ibalizumabu i liczba fiolek**

Dawka ibalizumabu	Fiolki ibalizumabu (łącznie pojemność do pobrania)
Dawka uderzeniowa 2 000 mg	10 fiolek (13,3 ml)
Dawka podtrzymująca 800 mg	4 fiolek (5,32 ml)

Koncentrat ibalizumabu do sporządzania roztworu do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego przy użyciu następującej techniki aseptycznej:

- Zdjąć kapsel z fiołki i przetrzeć wacikiem nasączonym alkoholem.
- Przez środek korka wprowadzić sterylną igłę strzykawki i pobrać 1,33 ml z każdej fiołki (UWAGA: w fiołce może pozostać niewielka ilość produktu, którą należy usunąć) i przenieść do worka infuzyjnego zawierającego 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań. Nie wolno stosować innych rozcieńczalników dożylnych do przygotowywania roztworu ibalizumabu do infuzji.
- Ibalizumab należy podać bezpośrednio po rozcieńczeniu.
- Częściowo zużyte lub puste fiołki po ibalizumacie oraz nieużyty rozcieńczony roztwór ibalizumabu należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1359/001

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2019 r

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. (patrz załącznik I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

### • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

### • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych

informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p data-bbox="204 495 1220 562">Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post authorisation efficacy study, PAES):</p> <p data-bbox="204 607 1244 864">Aby dokładniej scharakteryzować skuteczność ibalizumabu w połączeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi przeznaczonego do leczenia dorosłych pacjentów zakażonych wielolekoopornym szczepem HIV-1, którzy nie mogą korzystać z innych możliwości przeciwwirusowego leczenia supresyjnego, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przesłać wyniki badania opartego na danych z rejestru produktów. Badanie powinno być przeprowadzone zgodnie z ustalonym protokołem.</p>	<p data-bbox="1279 524 1469 656">Data przesłania sprawozdania końcowego: 31.10.2026</p>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu



**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE (Zawiera 2 fiołki po 200 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trogarzo 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
ibalizumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)**

Każda fiołka zawiera 200 mg ibalizumabu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sacharoza  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
Histydyna  
Kwas chlorowodorowy  
Woda do wstrzykiwań

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
2 fiołki

**5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożyłne.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać i transportować w stanie schłodzonym.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1359/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA**

Trogarzo 200 mg sterylny koncentrat  
ibalizumab  
IV

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

200 mg

**6. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

### Trogarzo 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ibalizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Trogarzo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trogarzo
3. Jak przyjmować lek Trogarzo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trogarzo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Trogarzo i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Trogarzo

Trogarzo zawiera substancję czynną o nazwie ibalizumab. Jest to rodzaj białka zwanego „przeciwciałem monoklonalnym”, które może przyczepiać się do konkretnego miejsca w organizmie. Należy on do grupy leków określanych jako leki przeciwretrowirusowe.

##### W jakim celu stosuje się lek Trogarzo

Trogarzo stosuje się do leczenia zakażenia wirusem HIV u osób dorosłych, które w przeszłości nie reagowały na inne rodzaje leczenia.

Lekarz przepisuje lek Trogarzo, by pacjent mógł kontrolować zakażenie HIV.

Lek Trogarzo stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami.

Będzie on stosowany z innymi lekami na HIV zwanymi lekami przeciwretrowirusowymi.

##### Jak działa lek Trogarzo

Wirus HIV zakaża komórki krwi zwane limfocytami CD4 lub limfocytami T. Lek Trogarzo przyczepia się do receptora CD4 i zapobiega wnikaniu wirusa HIV do limfocytów i ich zakażeniu. Lek Trogarzo obniża liczbę kopii wirusa HIV we krwi i utrzymuje ją na niskim poziomie. Pomaga to organizmowi zwiększyć liczbę limfocytów CD4 we krwi. Limfocyty CD4 to rodzaj białych krwinek, które odgrywają istotną rolę w zwalczaniu zakażeń.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trogarzo

##### Kiedy nie podawać leku Trogarzo:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ibalizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości przed podaniem produktu Trogarzo należy się skonsultować z lekarzem lub pielęgniarką.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### **Obserwowanie działań niepożądanych**

Lek Trogarzo może wywołać ciężkie działania niepożądane, o których należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę. Obejmują one:

- **oznaki nowego zakażenia** (zwane zespołem rekonstrukcji immunologicznej)

O wystąpieniu którychkolwiek działań opisanych powyżej należy bezzwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę (więcej informacji: patrz dział „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4).

#### **Dzieci i młodzież**

Nie podawać leku dzieciom i młodzieży poniżej 18. roku życia. Lek Trogarzo nie był badany w tej grupie wiekowej.

#### **Lek Trogarzo a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

#### **Ciąża**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym w trakcie przyjmowania Trogarzo, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji barierowej (np. prezerwatywę) w połączeniu z innymi produktami antykoncepcyjnymi, włącznie z doustną (tabletki) lub inną antykoncepcją hormonalną (np. implanty, zastrzyki), by zapobiec ciąży.

#### **Karmienie piersią**

**Nie zaleca się** karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Nie wiadomo, czy lek Trogarzo może przenikać do pokarmu kobiecego.

Jeżeli pacjenta karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeżeli po przyjęciu leku Trogarzo pacjent nie czuje się dobrze, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Do częstych efektów ubocznych stosowania leku Trogarzo należą bóle głowy, zawroty głowy, nudności i uczucie zmęczenia, które mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **Lek Trogarzo zawiera niewielką ilość sodu**

Lek Trogarzo zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, można zatem uznać, że nie zawiera sodu.

### **3. Jak przyjmować Trogarzo**

Lek Trogarzo przyjmuje się pod nadzorem doświadczonego lekarza lub pielęgniarki.

Lek Trogarzo stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami zwanymi lekami przeciwretrowirusowymi.

#### **Podawana ilość leku Trogarzo**

Zalecana dawka leku Trogarzo:

- pojedyncza dawka wynosząca 2 000 mg za pierwszym razem,
- a następnie dawka podtrzymująca 800 mg co 2 tygodnie.



Przed zastosowaniem leku Trogarzo będzie dodany do wlewu dożylnego (worka do infuzji) zawierającego chlorek sodu (sól fizjologiczną).

Do podania wymaganej dawki potrzebnych będzie kilka fiolek leku Trogarzo.

### **Sposób podawania leku Trogarzo**

Wlew dożylny (infuzja) będzie podawany przez 15 do 30 minut. Lekarz lub pielęgniarka będzie monitorować pacjenta podczas infuzji leku Trogarzo i przez pewien okres po jej zakończeniu.

### **Pominięcie dawki leku Trogarzo**

- Ważne jest, by przyjmować lek Trogarzo co 2 tygodnie, zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Nie wolno zmieniać harmonogramu infuzji leku Trogarzo ani innych leków przeciwretrowirusowych bez konsultacji z lekarzem.
- W przypadku pominięcia wizyty należy niezwłocznie zapytać lekarza, kiedy zaplanować kolejną dawkę.

### **Zaprzestanie przyjmowania leku Trogarzo**

Należy przyjmować infuzje Trogarzo, dopóki lekarz nie zaleci zaprzestania. Jeżeli pacjent zaprzestał przyjmowania leku i w leczeniu nastąpiła przerwa, liczebność wirusa HIV we krwi może zacząć wzrastać. Jest to mniej prawdopodobne przy regularnym i nieprzerwanym stosowaniu leku Trogarzo.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Ciężkie działania niepożądane**

O wystąpieniu którychkolwiek działań opisanych poniżej należy bezzwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę:

- Oznaki nowego zakażenia i zmiany w układzie odpornościowym mogą wystąpić po rozpoczęciu stosowania leków na HIV. Układ odpornościowy może się wzmocnić i zacząć walczyć z zakażeniami, które były od dłuższego czasu ukryte w organizmie (jest to zespół rekonstrukcji immunologicznej). Po przyjęciu leku Trogarzo należy obserwować, czy nie pojawiły się oznaki zakażenia; mogą one różnić się u poszczególnych osób zależnie od rodzaju ukrytego zakażenia i mogą obejmować gorączkę, bóle głowy, trudności w oddychaniu, bóle brzucha, kaszel i obrzęk węzłów chłonnych (guzki na ciele, szyi, pod pachami i w pachwinach).
- Reakcja alergiczna (nadwrażliwość).

### **Inne działania niepożądane**

O wystąpieniu którychkolwiek działań opisanych poniżej należy bezzwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

**Częste** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób):

- wysypka skórna
- biegunka
- nudności lub wymioty
- zawroty głowy
- ból głowy
- uczucie zmęczenia
- suchość skóry

- zapalenie skóry – rodzaj egzemy wywołującej suchość i swędzenie skóry
- ból i uczucie odrętwienia rąk, stóp lub nóg

**Niezbyt częste** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób):

- drżenie
- zawroty głowy, omdlenia lub utrata równowagi po wstaniu
- suchość w ustach
- uczucie gorąca
- krosty lub obrzęki
- swędzenie skóry lub urazy skórne
- powstawanie wylewów podskórnych
- nieprawidłowe bicie serca
- wysokie ciśnienie tętnicze lub częste zmiany ciśnienia tętniczego

Zaobserwowane podczas badań:

- nieprawidłowe wyniki badania czynności elektrycznej serca (elektrokardiogram)

O wystąpieniu którychkolwiek działań opisanych powyżej należy bezzwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Trogarzo**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Trogarzo**

- Substancją czynną leku jest ibalizumab.
- Jedna fiolka zawiera 200 mg ibalizumabu w 1,33 ml roztworu.
- Substancje pomocnicze to sacharoza, sodu chlorek (patrz punkt 2 „Lek Trogarzo zawiera niewielką ilość sodu”), polisorbat 80, histydyna, kwas chlorowodorowy, woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Trogarzo i co zawiera opakowanie**

Trogarzo to bezbarwny lub lekko żółtawy, przejrzysty lub lekko opalizujący, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy), niezawierający widocznych cząsteczek.

W opakowaniu znajdują się dwie fiołki.

#### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR.**

#### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

#### Sposób podawania

Rozcieńczony roztwór ibalizumabu powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

Ibalizumab należy podawać jako infuzję dożylną do żyły odpromieniowej prawej lub lewej ręki pacjenta. Jeżeli nie ma dostępu do żyły, lek można podać także do innej stosownej żyły. Nie wolno go podawać w formie wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.

Pierwsza infuzja (dawka uderzeniowa) powinna trwać co najmniej 30 minut. Jeżeli nie wystąpiły działania niepożądane związane z infuzją, czas trwania kolejnych infuzji (dawki podtrzymujące) można skrócić do co najmniej 15 minut.

Po zakończeniu infuzji należy zastosować płukanie 30 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Wszystkich pacjentów należy poddać obserwacji podczas podawania i przez 1 godzinę po zakończeniu podawania ibalizumabu, przynajmniej po pierwszym wlewie. W przypadku wystąpienia reakcji należy przerwać podawanie wlewu i zastosować odpowiednie leczenie. Profilaktyczne podawanie leków przed każdym wlewem nie jest uzasadnione. Jeżeli u pacjenta nie wystąpią działania niepożądane związane z wlewem, czas obserwacji po zakończeniu wlewu można następnie skrócić do 15 minut.

#### Instrukcja rozcieńczania ibalizumabu przed zastosowaniem

Ibalizumab podaje się dożylnie po rozcieńczeniu stosownej liczby fiołek w 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania. W tabeli poniżej opisano stosowną liczbę fiołek, jakiej należy użyć do przygotowania dawki uderzeniowej wynoszącej 2 000 mg oraz dawek podtrzymujących wynoszących 800 mg.

#### **Jednorazowa zalecana dawka ibalizumabu i liczba fiołek**

<b>Dawka ibalizumabu</b>	<b>Fiołki ibalizumabu (łączna pojemność do pobrania)</b>
Dawka uderzeniowa 2 000 mg	10 fiołek (13,3 ml)
Dawka podtrzymująca 800 mg	4 fiołki (5,32 ml)

Koncentrat ibalizumabu do sporządzania roztworu do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego przy użyciu następującej techniki aseptycznej:

- Zdjąć kapsel z fiolki i przetrzeć wacikiem nasączonym alkoholem.
- Przez środek korka wprowadzić sterylną igłę strzykawki i pobrać 1,33 ml z każdej fiolki (UWAGA: w fiolce może pozostać niewielka ilość produktu, którą należy usunąć) i przenieść do worka infuzyjnego zawierającego 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań. Nie wolno stosować innych rozcieńczalników dożylnych do przygotowywania roztworu ibalizumabu do infuzji.
- Ibalizumab należy podać bezpośrednio po rozcieńczeniu.
- Częściowo zużyte lub puste fiolki po ibalizumacie oraz nieużyty rozcieńczony roztwór ibalizumabu należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Przed podaniem produktu leczniczego należy poddać oględzinom pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Fiolki zawierające nierozcieńczony ibalizumab lub worki infuzyjne zawierające rozcieńczony ibalizumab należy usunąć w przypadku zmętnienia, wystąpienia cząstek stałych lub zmiany zabarwienia.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu