

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trogarzo 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ibalizumab 200 mg (în 1,33 ml de soluție).

Ibalizumab este produs în celule nesecretoare de mielom murin (NS0) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție apoasă incoloră până la galben pal, limpede până la ușor opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trogarzo, în asociere cu un alt(e) antiretroviral(e), este indicat pentru tratamentul adulților infectați cu HIV-1 multirezistent pentru care altfel nu este posibilă constituirea unui tratament antiviral supresiv (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Doza recomandată de ibalizumab este de o doză unică de încărcare de 2000 mg urmată de o doză de întreținere de 800 mg o dată la 2 săptămâni.

În cazul în care medicul curant determină că nu există niciun beneficiu clinic suplimentar pentru pacient în ceea ce privește reducerea încărcăturii virale, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ibalizumab, vezi pct. 5.1.

Doză omisă

În cazul în care o doză de întreținere (800 mg) de ibalizumab este omisă timp de 3 zile sau mai mult față de ziua programată pentru administrare, trebuie administrată o doză de încărcare (2000 mg) cât mai curând posibil. Ulterior, se reia doza de întreținere (800 mg) o dată la 2 săptămâni.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea ibalizumabului la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) nu au fost stabilite.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ibalizumabului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Soluția diluată de ibalizumab trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății.

Ibalizumabul trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă. Ibalizumabul nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau bolus.

Durata primei perfuzii (doza de încărcare) nu trebuie să fie mai mică de 30 de minute. În cazul în care nu apar reacții adverse asociate perfuziei, durata perfuziilor ulterioare (dozele de întreținere) poate fi redusă la nu mai puțin de 15 minute.

După finalizarea perfuziei, spălați cu 30 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Toți pacienții trebuie ținuti sub observație în timpul administrării ibalizumabului și 1 oră după aceasta, cel puțin la prima perfuzie. În cazul în care apare o reacție, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie administrate tratamente medicale adecvate. Nu se justifică medicația profilactică înainte de fiecare perfuzie. În cazul în care pacientul nu prezintă reacții adverse asociate perfuziei, perioada de supraveghere după perfuzie poate fi redusă ulterior la 15 minute.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

Sindrom inflamator de reconstituire imună (SIRI)

La pacienții infectați cu HIV cu deficit imun sever la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor preexistente. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni după inițierea TARC. Exemple relevante sunt: retinita cu virus citomegalic, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptom de inflamație trebuie să fie evaluat și trebuie instituit tratament, atunci când este necesar. SIRI a fost raportat la 2 subiecți din cei 153 tratați cu ibalizumab în studiile clinice de Fază 2b și 3 (vezi pct. 4.8).

Excipienți cu efect cunoscut

Ibalizumab conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu în fiecare doză de încărcare de 2000 mg sau doză de întreținere de 800 mg, adică practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pe baza mecanismului de acțiune și a distribuției medicamentului mediate de țesutul țintă ale ibalizumabului, nu se așteaptă ca medicamentul să prezinte interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea ibalizumabului la femeile gravide.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Este cunoscut faptul că imunoglobulina umană (IgG) traversează bariera placentară. Ibalizumabul nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ibalizumabul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Este cunoscut faptul că IgG se excretă în laptele matern în timpul primelor zile după naștere, scăzând la valori mici ale concentrațiilor la puțin timp după aceasta; în consecință, nu poate fi exclus un risc pentru sugarii alăptați la sân în această perioadă scurtă și ibalizumabul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu există date despre efectul ibalizumabului asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ibalizumabul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Au fost raportate amețală, greață, oboseală și cefalee în timpul tratamentului cu ibalizumab (vezi pct. 4.8). Pacienților care prezintă aceste simptome trebuie să li se recomande să fie prudenți când conduc vehicule sau folosesc utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost erupție cutanată (9,2 %), diaree (3,9 %), amețală (3,9 %), cefalee (3,9 %), greață (3,9 %), oboseală (2,0 %) și vărsături (2,0 %).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În Tabelul 1 este prezentată o listă a reacțiilor adverse în format tabelar. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse asociate cu ibalizumab

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență*
Tulburări ale sistemului	hipersensibilitate, sindrom inflamator de	Mai puțin

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență*
imunitar	reconstituire imună (vezi mai jos și pct. 4.4)	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	amețeală, cefalee, parestezie	Frecvente
	tremor	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	extrasistole ventriculare, electrocardiogramă anormală	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	hipertensiune, hipertensiune instabilă, hipotensiune ortostatică	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	diaree, greață, vărsături	Frecvente
	xerostomie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată**, dermatită, xerodermie	Frecvente
	papule, prurit, eritem nodos	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală	Frecvente
	senzație de căldură	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	contuzie	Mai puțin frecvente

* Frecvența a fost calculată pe baza datelor de siguranță colectate pe parcursul a 24 de săptămâni de la 153 de subiecți înrolați în studiul de Fază 2b TMB-202 (n = 113) și în studiul de Fază 3 TMB-301 (n = 40), precum și a datelor de siguranță colectate pe parcursul a 48 de săptămâni de la 27 de subiecți din TMB-301 care au fost transferați în studiul cu acces extins TMB-311.

**Include termenii grupați „erupție cutanată”, „erupție eritematoasă”, „erupție generalizată”, „erupție maculară”, „erupție maculopapulară”, „erupție pruritică” și „erupție papulară”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Erupție cutanată

Erupțiile cutanate au fost frecvente. În general, erupțiile cutanate au avut un debut timpuriu (adică în decurs de 1-3 săptămâni de la prima doză de ibalizumab), au avut intensitate ușoară până la moderată și s-au remis în decurs de 1-3 săptămâni cu administrarea continuă de ibalizumab. În cazul erupției cutanate, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat și să fie inițiată terapie simptomatică dacă este cazul (de exemplu, corticosteroizi și/sau medicamente antihistaminice).

Dintre cei 153 de subiecți din studiile clinice de Fază 2b și 3, un subiect a prezentat erupție cutanată severă (non-gravă). Acest subiect a avut 8 reacții adverse sub formă de erupție cutanată, inclusiv 1 eveniment de erupție maculară, 1 eveniment de erupție generalizată și 6 evenimente de erupție maculopapulară la diferite momente în timpul tratamentului cu ibalizumab. Nu au fost luate măsuri cu privire la ibalizumab ca răspuns la aceste evenimente.

Sindrom inflamator de reconstituire imună (SIRI)

Dintre cei 153 de subiecți, doi au dezvoltat sindrom inflamator de reconstituire imună (SIRI; vezi pct. 4.4) manifestat ca o exacerbare a leucoencefalopatiei multifocale progresive (gravă) și, respectiv, a infecției cutanate criptococice (gravă). Ambii subiecți au întrerupt tratamentul cu ibalizumab.

Hipersensibilitate

S-a raportat că un subiect dintre cei 153 a avut hipersensibilitate (reacție alergică) în Ziua 21 (adică la 7 zile după cea de-a doua perfuzie cu ibalizumab). Ca urmare, tratamentul cu ibalizumab a fost întrerupt.

Imunogenitate

Toți cei 153 de subiecți înrolați în studiile clinice de Fază 2b și 3 au fost testați pentru depistarea prezenței anticorpilor IgG anti-ibalizumab pe întreaga durată a participării lor. S-a determinat că doar un subiect avea anticorpi anti-ibalizumab. Subiectul nu a avut reacții adverse asociate cu rezultatul

pozitiv al testului de imunogenitate. Subiectul a primit terapie cu ibalizumab pentru timp de 1,5 ani suplimentari înainte de a întrerupe voluntar cu o încărcătură virală nedetectabilă (< 50 copii/ml).

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Creșteri de gradul 3 ale creatininei s-au produs frecvent la subiecții cu boală renală subiacentă, cu factori de risc pentru boala renală și/sau la subiecții care luau concomitent medicamente cunoscute a fi nefrotoxice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există antidot cunoscut pentru supradozajul cu ibalizumab. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru depistarea eventualelor semne sau simptome de reacții adverse și să i se administreze tratament simptomatic adecvat. Trebuie aplicate măsuri standard de susținere în funcție de necesități, inclusiv monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică, alte antivirale. Codul ATC: J05AX23

Mecanism de acțiune

Ibalizumab, un anticorp monoclonal umanizat al imunoglobulinei G tip 4 (IgG4), este un inhibitor al HIV-1 orientat spre domeniul 2 al CD4. Ibalizumab blochează infectarea de către HIV-1 a celulelor T CD4⁺ prin legarea la domeniul 2 al CD4 și interferând cu etapele post-cuplare necesare pentru intrarea particulelor virale de HIV-1 în celulele gazdă și împiedicând transmiterea virală care se produce prin intermediul fuziunii intercelulare.

Studiile cartografice cu privire la epitopi indică faptul că ibalizumab se leagă de un epitop conformațional localizat în principal în domeniul 2 al segmentului extracelular al receptorului CD4. Epitopul este poziționat pe suprafața CD4 opusă sitului din domeniul 1 care este necesar pentru legarea de CD4 a moleculelor MHC din clasa II și, prin urmare, nu interferează cu funcțiile imunitare mediate de CD4.

Ibalizumabul este activ împotriva izolatelor HIV-1 din grupul M (subtipurile A, B, C, D, E sau O). De asemenea, este activ împotriva HIV-1 rezistent la medicamentele antiretrovirale aprobate în prezent și prezintă activitate antiretrovirală împotriva tulpinilor HIV-1 R5-tropice, X4-tropice și dual-tropice.

Rezultatele testelor fenotipice și genotipice nu au relevat dovezi de rezistență încrucișată între ibalizumab și alte clase aprobate de medicamente antiretrovirale.

Rezistență

Sensibilitatea scăzută la ibalizumab, definită prin scăderea valorii procentuale a inhibării maxime (MPI), a fost observată la majoritatea subiecților care au prezentat eșec virusologic și poate fi asociată cu modificările genotipice din secvența de modificare a anvelopei HIV-1 care are drept rezultat pierderea siturilor potențiale de N-glicozilare (PNGS) din bucla V5 a gp120. Nu se așteaptă efecte persistente ale ibalizumabului în cazurile de dezvoltare a rezistenței. Sensibilitatea scăzută la

ibalizumab a fost constatată la majoritatea pacienților care au prezentat eșec virusologic până în săptămâna 24 din studiul pivot.

Sensibilitatea scăzută la ibalizumab nu modifică sensibilitatea la alți agenți și nu are ca rezultat selectarea izolatelor virale independente de CD4.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul TMB-301

Studiul de Fază 3 TMB-301 a fost un studiu clinic multicentric cu un singur braț efectuat pe 40 de subiecți infectați cu HIV, forma HIV-1 multirezistentă, tratați intensiv anterior. Subiecții trebuiau să aibă o încărcătură virală mai mare de 1000 copii/ml și o rezistență documentată la cel puțin una dintre cele trei clase de medicamente antiretrovirale măsurată prin testarea rezistenței. Subiecții trebuiau să fi fost tratați cu antiretrovirale timp de cel puțin 6 luni și trebuiau să nu fi răspuns la tratament sau să fi urmat recent un tratament care a eșuat (adică în ultimele 8 săptămâni).

Studiul a fost compus din trei perioade distincte:

- Perioada de control (Ziua 0 până la Ziua 6): Subiecții au fost monitorizați pe tratamentul eșuat curent sau nu au primit niciun tratament dacă acesta eșuase și fusese întrerupt în cele 8 săptămâni anterioare selecției. Aceasta a fost o perioadă de observație pentru a stabili încărcătura virală cu HIV la momentul inițial.
- Perioada de monoterapie funcțională (Ziua 7 până la Ziua 13): Toți subiecții au primit o doză de încărcare de 2 000 mg de ibalizumab în Ziua 7. Subiecții aflați sub schema ART eșuată au continuat să primească tratamentul eșuat în plus față de doza de încărcare de ibalizumab. Această perioadă avut ca scop să stabilească activitatea virusologică a ibalizumabului.
- Perioada de întreținere (Ziua 14 până la Ziua 25): În Ziua 14 a perioadei de tratament, încărcătura virală a fost evaluată pentru criteriul final principal de evaluare, iar ulterior terapia de fond a fost optimizată pentru a include cel puțin un medicament la care virusul subiectului era sensibil. A fost permisă utilizarea unui medicament experimental drept componentă a terapiei de fond. Începând cu Ziua 21, a fost administrată o doză de întreținere de 800 mg de ibalizumab o dată la două săptămâni până în Săptămâna 25. Această perioadă a avut ca scop să stabilească siguranța și durabilitatea supresiei virale a ibalizumabului când a fost utilizat în asociere cu o terapie de fond optimizată.

Majoritatea subiecților din studiul TMB-301 au fost bărbați (85 %), albi (55 %) și cu vârsta cuprinsă între 23 și 65 de ani [vârsta medie (AS): 50,5 (11,0) ani]. La momentul inițial, încărcătura virală mediană [min-max] și numărul de celule T CD4⁺ au fost de 35 350 [304-743 000] copii/ml și, respectiv, 73 [0-676] celule/mm³. Subiecții au fost tratați intensiv anterior: 53 % dintre participanți au fost tratați cu 10 sau mai multe medicamente antiretrovirale înainte de înrolarea în studiu; 98 % fuseseră tratați cu INRT, 98 % cu IP, 80 % cu INNRT, 78 % cu ITCI, 30 % cu inhibitori ai fuziunii gp41 și 20 % cu antagoniști ai co-receptorului CCR5.

Criteriul final principal de evaluare a fost proporția de subiecți care au obținut o scădere a încărcăturii virale $\geq 0,5 \log_{10}$ de la începutul până la sfârșitul „Perioadei de monoterapie funcțională” comparativ cu proporția de subiecți care au obținut o scădere $\geq 0,5 \log_{10}$ de la începutul până la sfârșitul „Perioadei de control”, definite mai sus. Rezultatele analizei criteriului final principal de evaluare sunt prezentate mai jos în Tabelul 2.

Tabelul 2. Proporția de subiecți care au obținut o scădere a încărcăturii virale $\geq 0,5 \log_{10}$ la sfârșitul perioadelor de control și de monoterapie funcțională

	Proporția de subiecți care au obținut o scădere a încărcăturii virale $\geq 0,5 \log_{10}$ N=40	Î 95 %*
Sfârșitul perioadei de control	1/40 (3%)	0,06 %, 13 %
Sfârșitul perioadei de monoterapie funcțională	33/40 (83%)**	67 %, 93 %

*interval de încredere 95 % exact

** p < 0,0001 pe baza testului McNemar prin compararea proporției de subiecți care au obținut o scădere a încărcăturii virale $\geq 0,5 \log_{10}$ la sfârșitul perioadelor de control și de monoterapie funcțională.

55 % dintre subiecți au avut o scădere a încărcăturii virale $\geq 1 \log_{10}$, iar 48 % dintre subiecți au avut o scădere a încărcăturii virale $\geq 2 \log_{10}$ în Săptămâna 25. O creștere a numărului mediu de celule T CD4⁺ de 62 celule/mm³ a fost observată față de momentul inițial în Săptămâna 25 [analiza intenției de tratament (ITT)]. Rezultatele Săptămânii 25 sunt prezentate în Tabelul 3. La subiecții cu un număr de celule CD4 < 50 celule/mm³ la momentul inițial probabilitatea de a obține o valoare ARN HIV-1 < 200 copii/ml (sau < 50 copii/ml) a fost mai mică decât la subiecții cu > 50 celule/mm³.

Tabelul 3. Răspunsul virusologic în săptămâna 25 în funcție de numărul de celule CD4 la momentul inițial, rezistența la inhibitorii de integrază și scorul de sensibilitate generală (SSG)* pentru studiul TMB-301

	Nr. de subiecți care au obținut < 50 copii ARN HIV-1/ml (n/N)	Nr. de subiecți care au obținut < 200 copii ARN HIV-1/ml (n/N)
Răspuns virusologic	17/40 (43%)	20/40 (50%)
Număr de celule CD4 (celule/mm ³)		
< 50	3/17 (18%)	4/17 (24%)
50-200	6/10 (60%)	7/10 (70%)
> 200	8/13 (62%)	9/13 (69%)
ARN HIV (copii/ml)		
< 100 000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
$\geq 100 000$	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Rezistență		
Cu rezistență la ITCI	11/27 (41%)	12/27 (44%)
Fără rezistență la ITCI	6/13 (46%)	8/13 (62%)
SSG		
0	1/5 (20%)	1/5 (20%)
1	5/12 (42%)	6/12 (50%)
2	9/18 (50%)	11/18 (61%)
3	1/3 (33%)	1/3 (33%)
4	1/2 (50%)	1/2 (50%)

* SSG indică numărul de medicamente cu activitate completă din cadrul unei terapii de fond optimizate (TFO) a unui subiect pe baza rezultatelor testelor de rezistență actuale și din istoricul disponibil. A fost necesară demonstrarea sensibilității medicamentului atât prin testare genotipică, cât și fenotipică, când testarea prin ambele metode a fost fezabilă din punct de vedere tehnic. Ca exemplu, o SSG de 2 ar indica faptul că izolatul HIV-1 testat are o sensibilitate completă la două medicamente din TFO.

Studiul TNX-355.03

Studiul TNX-355.03 a fost un studiu privind siguranța și eficacitatea randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, multi-doză, cu 3 brațe efectuat pe 82 de subiecți cu HIV-1 care nu răspundeau la terapia antiretrovirală înalt activă sau la care aceasta eșuase anterior. Toți subiecții au

primit TFO plus unul dintre următoarele tratamente: perfuzii intravenoase (i.v.) alternative cu 15 mg/kg ibalizumab și placebo, administrate săptămânal pentru primele 9 doze (până la vizita din Săptămâna 8), apoi perfuzii i.v. cu 15 mg/kg ibalizumab o dată la 2 săptămâni (brațul A); perfuzii i.v. cu 10 mg/kg ibalizumab administrate săptămânal pentru primele 9 doze (până la vizita din Săptămâna 8), apoi perfuzii i.v. cu 10 mg/kg ibalizumab o dată la 2 săptămâni (brațul B); sau perfuzii i.v. cu placebo administrate săptămânal pentru primele 9 doze (până la vizita din Săptămâna 8), apoi perfuzii i.v. cu placebo o dată la 2 săptămâni (brațul placebo). Pacienții din toate cele trei brațe au primit și o TFO. Începând cu Săptămâna 16, pacienții din brațul placebo care au prezentat eșec virusologic au avut opțiunea să primească deschis 15 mg/kg de ibalizumab o dată la 2 săptămâni și/sau să treacă la o nouă TFO. Pacienții din brațul A și din brațul B care au prezentat eșec virusologic au avut opțiunea să treacă la o nouă TFO.

În săptămâna 2, scăderea medie a încărcăturii virale a fost de 0,87 log₁₀ copii/ml în brațul A, 1,15 log₁₀ copii/ml în brațul B și 0,38 log₁₀ copii/ml în brațul placebo (p=0,003 față de brațul A, p<0,001 față de brațul B).

Până în Săptămâna 16, adică înainte ca pacienții din brațul placebo să aibă posibilitatea de a trece la doza de 15 mg/kg de ibalizumab o dată la 2 săptămâni și/sau de a modifica TFO pentru toți pacienții, scăderea medie a încărcăturii virale a fost de 1,07 log₁₀ copii/ml în brațul A, 1,33 log₁₀ copii/ml în brațul B și 0,26 log₁₀ copii/ml în brațul placebo (p=0,002 față de brațul A, p<0,001 față de brațul B).

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu Trogarzo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma schemei de tratament recomandate (o doză unică de încărcare de 2000 mg urmată de o doză de întreținere de 800 mg o dată la 2 săptămâni), concentrațiile de ibalizumab au atins valorile stării de echilibru după prima doză de întreținere de 800 mg cu concentrații medii minime de peste 30 μg/ml pe durata intervalului dintre administrări. Timpul median până la concentrația serică maximă (T_{max}) pentru dozele de 2 000 mg și de 800 mg este de o 1 oră și, respectiv, 10 min. Ibalizumab se administrează sub formă de perfuzie i.v. Biodisponibilitatea este de 100 % prin definiție.

Distributie

Volumul de distribuție al ibalizumabului este de aproximativ 4,8 l, care, pe baza studiului farmacocinetic populațional realizat, este comparabil cu spațiul vascular.

Metabolizare

Nu au fost efectuate studii specifice privind metabolizarea întrucât ibalizumabul este o proteină. Este de așteptat ca ibalizumabul să fie degradat la peptide mici și la aminoacizi individuali.

Eliminare

În urma administrărilor dozelor unice de ibalizumab de 10 și 25 mg/kg, clearance-ul a fost de 0,5-0,36 ml/h/kg și timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 37,8 și, respectiv, 64,1 ore. Eliminarea este neliniară și dependentă de concentrație.

Liniaritate/non-liniaritate

Ibalizumabul administrat în monoterapie prezintă o farmacocinetică neliniară la doze care variază între 0,3-25 mg/kg. În urma administrării ibalizumabului, în intervalul de doze relevant din punct de vedere clinic de 800-2 000 mg, concentrația serică maximă (C_{max}) a crescut proporțional cu doza, în timp ce aria de sub curba concentrație-timp (ASC) a crescut mai mult decât proporțional cu doza. Astfel de efecte neliniare asupra clearance-ului sunt frecvente pentru anticorpii monoclonali care țintesc molecule de pe suprafața celulelor, cum ar fi CD4. Acest comportament este caracteristic cineticii de eliminare saturabile (cu capacitate limitată).

Grupe speciale de pacienți

A fost efectuat un studiu farmacocinetic populațional pentru explorarea efectelor potențiale ale covariabilelor selectate (vârstă, greutate corporală, sex, numărul de celule CD4⁺ la momentul inițial) asupra farmacocineticii ibalizumabului. Rezultatele sugerează scăderea concentrației de ibalizumab cu creșterea greutății corporale. Intervalul greutății corporale a fost foarte îngust în modelul farmacocinetic populațional, iar impactul greutății corporale nu poate fi estimat cu precizie. Cu toate acestea, este puțin probabil ca efectul să aibă impact asupra rezultatului virologic și nu justifică o ajustare a dozei.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a examina efectele insuficienței renale asupra profilului farmacocinetic al ibalizumabului. Nu se așteaptă ca insuficiența renală să aibă impact asupra profilului farmacocinetic al ibalizumabului.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a examina efectele insuficienței hepatice asupra profilului farmacocinetic al ibalizumabului. Nu se așteaptă ca insuficiența hepatică să aibă impact asupra profilului farmacocinetic al ibalizumabului.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al ibalizumabului nu a fost evaluat la copii și adolescenți.

Vârstnici

Profilul farmacocinetic al ibalizumabului la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) este limitat ($n = 5$). Rezultatele sunt asemănătoare la populația adultă (cu vârsta ≥ 18 până la 65 de ani), însă nu pot fi formulate concluzii categorice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind evaluarea siguranței *in vitro* și *in vivo*.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

A fost efectuat un studiu de dezvoltare pre- și post-natală pe maimuțe cynomolgus. Ibalizumabul a fost administrat la femele gestante la o doză săptămânală de 110 mg/kg începând cu ziua de gestație 20-22 până la parturiție (aproximativ 22 doze/animal). Această doză a fost administrată întrucât este de cel puțin 10 ori mai mare decât ASC și C_{max} clinice libere estimate la o doză de 800 mg administrată o dată la 2 săptămâni. Ibalizumabul a fost în general bine tolerat la maimuțele gestante și la puii

acestora, când a fost evaluat după 180 ± 2 zile post-partum. Nu au existat reacții adverse asociate cu ibalizumabul (la mamă, făt sau pui) la 110 mg/kg (concentrație fără efecte adverse observabile, NOAEL). Cu toate acestea, celulele CD4+ la puii femelelor tratate au fost temporar suprimate din BD14-91 comparativ cu grupul de control, dar nu a existat niciun impact ulterior asupra imunocompetenței puilor. Relevanța acestui efect pentru sarcina și lactația la om rămâne necunoscută. În condițiile acestui studiu, concentrația fără efecte adverse observabile (NOAEL) pentru efectele asupra dezvoltării a fost de 110 mg/kg.

Genotoxicitatea, carcinogenitatea

Nu s-au efectuat studii privind genotoxicitatea și carcinogenitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Histidină
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

5 ani

Soluție diluată

În cazul în care nu se administrează imediat, păstrați soluția diluată de ibalizumab la o temperatură sub 25 °C timp de până la 4 ore sau în frigider (2 °C-8 °C) timp de până la 24 de ore. Dacă este păstrată la frigider, lăsați soluția diluată de ibalizumab la temperatura camerei (20 °C-25 °C) timp de cel puțin 30 de minute, dar nu mai mult de 4 ore înainte de administrare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta în condiții de refrigerare (2 °C-8 °C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 2 ml (din sticlă de borosilicat de tip I) sigilat cu un dop (din cauciuc butilic) și un capac fără filet, sertizat, din aluminiu.

Cutie cu 2 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, acest medicament trebuie inspectat vizual pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare. Flacoanele care conțin ibalizumab nediluat sau puna pentru perfuzie care conține ibalizumab diluat trebuie aruncate dacă soluția este tulbure, dacă există o decolorare pronunțată sau dacă există particule străine.

Ibalizumabul se administrează intravenos (i.v.), după diluarea unui număr corespunzător de flacoane în 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). A se vedea Tabelul 4 mai jos pentru numărul corespunzător de flacoane necesar pentru a prepara atât doza de încărcare de 2 000 mg, cât și dozele de întreținere de 800 mg.

Tabelul 4. Doza de ibalizumab recomandată și numărul de flacoane per administrare

Doza de ibalizumab	Flacoane de ibalizumab (volum total de extras)
Doza de încărcare de 2 000 mg	10 flacoane (13,3 ml)
Doza de întreținere de 800 mg	4 flacoane (5,32 ml)

Concentratul de ibalizumab pentru soluție perfuzabilă trebuie preparat de către un profesionist din domeniul sănătății utilizând o tehnică aseptică, după cum urmează:

- Scoateți capacul „flip-off” fără filet de pe flacon și ștergeți cu un tampon cu alcool.
- Introduceți acul seringii sterile în flacon prin centrul dopului și extrageți 1,33 ml din fiecare flacon (NOTĂ: este posibil ca în flacon să rămână o cantitate reziduală mică; aruncați cantitatea neutilizată) și transferați-l într-o pungă de perfuzie intravenoasă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Nu trebuie utilizați alți diluanți intravenoși pentru prepararea soluției perfuzabile de ibalizumab.
- După diluare, soluția de ibalizumab trebuie administrată imediat.
- Aruncați flacoanele utilizate parțial sau flacoanele goale de ibalizumab și orice cantitate neutilizată de soluție diluată de ibalizumab în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Theratechnologies Europe Limited
4th Floor, 2 Hume Street, Dublin 2, D02 DV24, Irlanda
Tel.: + 35312150650
Tel.: +49 (0) 30 3119 6151
medinfo.eu@theratech.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1359/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă. (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de

informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea ibalizumabului în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, pentru tratamentul adulților infectați cu HIV-1 multirezistent pentru care altfel nu poate fi posibilă constituirea unui tratament antiviral supresiv, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu bazat pe datele dintr-un registru al medicamentului. Acest studiu trebuie realizat în conformitate cu un protocol convenit.	Prezentarea raportului final: 31.10.2026

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (Conține 2 flacoane de 200 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trogarzo 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
ibalizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține ibalizumab 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Sucroză
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Histidină
Acid clorhidric
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
2 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta în condiții de refrigerare.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/19/1359/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trogarzo 200 mg concentrat steril
ibalizumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Trogarzo 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă ibalizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Trogarzo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trogarzo
3. Cum vi se administrează Trogarzo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trogarzo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Trogarzo și pentru ce se utilizează

Ce este Trogarzo

Trogarzo conține substanța activă ibalizumab. Aceasta este un tip de proteină numit „anticorp monoclonal”, care se poate lega de o țintă specifică din organism. Această substanță aparține unei clase de medicamente numite „antiretrovirale”.

Pentru ce se utilizează Trogarzo

Trogarzo se utilizează la adulți pentru tratarea infecției cu HIV care nu a răspuns la mai multe tratamente anterioare împotriva HIV.

Medicul dumneavoastră v-a prescris Trogarzo pentru a vă ajuta să țineți sub control infecția cu HIV.

Trogarzo se utilizează în asociere cu alte medicamente.

Acesta se va utiliza împreună cu alte medicamente împotriva HIV numite „antiretrovirale”.

Cum acționează Trogarzo

Virusul HIV vă infectează celulele sanguine numite „CD4”, sau „celule T”. Trogarzo se leagă de receptorul CD4 și blochează virusul HIV nepermițându-i să pătrundă în celulele sanguine și să le infecteze. Acest lucru va reduce cantitatea de virus din organismul dumneavoastră și o va menține la un nivel scăzut. Aceasta ajută organismul să crească numărul de celule CD4 din sânge. Celulele CD4 sunt un tip de globule albe care sunt importante pentru a vă ajuta organismul să lupte cu infecția.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trogarzo

Nu trebuie să vi se administreze Trogarzo:

- dacă sunteți alergic la ibalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Trogarzo.

Atenționări și precauții

Urmăriți reacțiile adverse

Trogarzo poate cauza reacții adverse grave pe care trebuie să le spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale imediat. Printre acestea se numără:

- **semne ale unei noi infecții** (numită „sindrom inflamator de reconstituire imună”)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre cele de mai sus (pentru informații suplimentare, vezi „Reacții adverse grave” la punctul 4).

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece Trogarzo nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Trogarzo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Dacă ați putea rămâne gravidă în timp ce luați Trogarzo, trebuie să folosiți o metodă contraceptivă de tip barieră eficientă (de exemplu, prezervativul) împreună cu alte metode contraceptive, inclusiv orale (pilula) sau alte contraceptive hormonale (de exemplu implanturi sau injecții), pentru a preveni sarcina.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Nu se cunoaște dacă Trogarzo poate trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat Trogarzo dacă nu vă simțiți suficient de bine. Durerile de cap, senzația de amețeală, senzația de rău (greață) sau senzația de oboseală sunt reacții adverse frecvente ale Trogarzo și vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Trogarzo are un conținut scăzut de sodiu

Trogarzo conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu în fiecare doză, adică practic nu conține sodiu.

3. Cum vi se administrează Trogarzo

Trogarzo vi se va administra sub supravegherea unui medic sau a unei asistente medicale cu experiență.

Trogarzo se utilizează în asociere cu alte medicamente numite „antiretrovirale”.

Cât de mult Trogarzo vi se va administra

Doza recomandată de Trogarzo este:

- o doză unică de 2000 mg prima dată,
- urmată de o doză de întreținere de 800 mg o dată la 2 săptămâni.

Înainte de utilizare, Trogarzo se va adăuga unei perfuzii (pungă de perfuzie) care conține soluție de clorură de sodiu (salină).

Va fi necesar mai mult de un flacon de Trogarzo pentru a obține doza necesară.

Cum vi se va administra Trogarzo

Perfuzia vă va fi administrată în venă pe o durată de 15-30 de minute. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza în timpul perfuziei cu Trogarzo și pe o perioadă de timp după aceasta.

Dacă omiteți o doză de Trogarzo

- Este foarte important ca Trogarzo să vă fie administrat o dată la 2 săptămâni, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră.
- Nu modificați programul perfuziilor cu Trogarzo sau cu orice alte medicamente antiretrovirale fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- În cazul în care pierdeți o programare, întrebați imediat medicul când să programați următoarea doză.

Dacă întrerupeți administrarea Trogarzo

Continuați administrarea perfuziilor cu Trogarzo pe toată durata recomandată de medicul dumneavoastră. Dacă întrerupeți și se produce o pauză în tratamentul dumneavoastră, nivelul virusului HIV din sânge poate începe să crească. Acest lucru este mai puțin probabil dacă Trogarzo vi se administrează în mod regulat și fără pauze în tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- semne ale unei noi infecții, schimbări ale sistemului imunitar, pot apărea când începeți să utilizați medicamente împotriva HIV. Sistemul dumneavoastră imunitar se poate întări și poate începe să lupte împotriva infecțiilor care au fost ascunse în organismul dumneavoastră de multă vreme (aceasta se numește „sindrom inflamator de reconstituire imună”). Urmăriți semnele noi de infecție după ce vi se administrează Trogarzo; acestea pot diferi de la o persoană la alta în funcție de tipul de infecție care a fost ascunsă și pot include febră, dureri de cap, dificultăți de respirație, dureri de stomac, tuse și umflarea glandelor (noduli sau umflături pe corp, pe gât, sub braț sau în zona inghinală);
- reacție alergică (hipersensibilitate).

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- erupție pe piele;
- diaree;
- senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături);
- amețeli;

- dureri de cap;
- senzație de oboseală;
- piele uscată;
- dermatită – un tip de eczemă cu piele uscată și mâncărimi;
- durere și senzație de amorțeală la nivelul mâinilor, tălpilor sau al picioarelor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- tremor;
- senzație de amețeală, leșin sau stare de confuzie la ridicarea în picioare;
- uscăciune a gurii;
- senzație de căldură;
- pete sau umflături;
- mâncărimi pe piele sau leziuni pe piele;
- vânătăi;
- bătăi anormale ale inimii;
- tensiune arterială crescută sau modificări frecvente ale tensiunii arteriale.

Observate în teste:

- rezultate anormale ale testelor privind activitatea electrică a inimii (electrocardiogramă).

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Trogarzo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Trogarzo

- Substanța activă este ibalizumab.
- Un flacon conține 200 mg de ibalizumab în 1,33 ml de soluție.
- Ceilalți excipienți sunt sucroză, clorură de sodiu (vezi pct. 2 „Trogarzo are un conținut scăzut de sodiu”), polisorbit 80, histidină, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Trogarzo și conținutul ambalajului

Trogarzo este un concentrat pentru soluție perfuzabilă incolor (concentrat steril) până la galben pal, limpede până la ușor opalescent, fără particule vizibile.

Dimensiunea ambalajului este de 2 flacoane de sticlă per cutie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Theratechnologies Europe Limited
4th Floor, 2 Hume Street, Dublin 2, D02 DV24, Irlanda
Tel.: + 35312150650
Tel.: +49 (0) 30 3119 6151
medinfo.eu@theratech.com

Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Soluția diluată de ibalizumab trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății.

Ibalizumabul trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Ibalizumabul nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau bolus.

Durata primei perfuzii (doza de încărcare) nu trebuie să fie mai mică de 30 de minute. În cazul în care nu apar reacții adverse asociate perfuziei, durata perfuziilor ulterioare (dozele de întreținere) poate fi redusă la nu mai puțin de 15 minute.

După finalizarea perfuziei, spălați cu 30 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Toți pacienții trebuie ținuti sub observație în timpul administrării de ibalizumab și timp de o oră după terminarea administrării, cel puțin în cazul primei perfuzii. Dacă apar reacții adverse, se întrerupe administrarea perfuziei și se administrează tratamente medicale corespunzătoare. Nu se justifică administrarea de medicație profilactică înainte de fiecare perfuzie. Dacă pacientul nu manifestă reacții adverse asociate perfuziei, durata ținerii sub observație după administrarea perfuziei se poate reduce la 15 minute.

Instrucțiuni privind diluarea ibalizumabului înainte de utilizare

Ibalizumabul se administrează intravenos (i.v.), după diluarea unui număr corespunzător de flacoane în 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). A se vedea tabelul de mai jos pentru numărul corespunzător de flacoane necesar pentru a prepara atât doza de încărcare de 2000 mg, cât și dozele de întreținere de 800 mg.

Doza de ibalizumab recomandată și numărul de flacoane per administrare

Doza de ibalizumab	Flacoane de ibalizumab (volum total de extras)
Doza de încărcare de 2000 mg	10 flacoane (13,3 ml)
Doza de întreținere de 800 mg	4 flacoane (5,32 ml)

Concentratul de ibalizumab pentru soluție perfuzabilă trebuie preparat de către un profesionist din domeniul sănătății utilizând o tehnică aseptică, după cum urmează:

- Scoateți capacul „flip-off” fără filet de pe flacon și ștergeți cu un tampon cu alcool.
- Introduceți acul seringii sterile în flacon prin centrul dopului și extrageți 1,33 ml din fiecare flacon (NOTĂ: este posibil ca în flacon să rămână o cantitate reziduală mică; aruncați cantitatea neutilizată) și transferați-l într-o pungă de perfuzie intravenoasă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Nu trebuie utilizați alți diluanți administrați intravenos pentru prepararea soluției perfuzabile de ibalizumab.
- După diluare, soluția de ibalizumab trebuie administrată imediat.
- Aruncați flacoanele utilizate parțial sau flacoanele goale de ibalizumab și orice cantitate neutilizată de soluție diluată de ibalizumab în conformitate cu reglementările locale.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Înainte de administrare, acest medicament trebuie inspectat vizual pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare. Flacoanele care conțin ibalizumab nediluat sau pungă pentru perfuzie care conține ibalizumab diluat trebuie aruncate dacă soluția este tulbure, dacă există o decolorare pronunțată sau dacă există particule străine.