

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trogarzo 200 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 200 mg ibalizumabi (1,33 ml lahuses).

Ibalizumabi toodetakse hiire müeloomi mittesekreteerivates (NS0) rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Värvusetu kuni kergelt kollaka värvusega kergelt opalestsentne vesilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trogarzo, kombinatsioonis teis(te) retroviirusvastas(te) ravimi(te)ga, on näidustatud multiresistentse HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute raviks, kellele ei ole teisiti võimalik koostada supressiivse viirusvastase ravi skeemi (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

Annustamine

Ibalizumabi soovitatav annus on ühekordne 2000 mg küllastusannus, millele järgneb 800 mg säilitusannus iga 2 nädala järel.

Kui raviarst tuvastab, et patsiendil puudub kliiniline kasu viiruskoormuse vähenemisena, tuleb kaaluda ibalizumabiga ravi lõpetamist, vt lõik 5.1.

Vahelejäänud annus

Kui ibalizumabi säilitusannus (800 mg) jääb manustamata 3 või enam päeva pärast ette nähtud manustamispäeva, tuleb võimalikult kiiresti manustada küllastusannus (2000 mg). Seejärel jätkatakse säilitusannuse (800 mg) manustamist iga 2 nädala järel.

Eakad

Ibalizumabi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel.

Lapsed

Ibalizumabi ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud alla 18-aastastel lastel. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne

Lahjendatud ibalizumabi lahust peab manustama tervishoiutöötaja.

Ibalizumabi tuleb manustada veenisisesse infusioonina. Ibalizumabi ei tohi manustada veenisisesse löökannuse ega boolusena.

Esimese infusiooni (küllastusannus) kestus ei tohi olla alla 30 minuti. Kui ei esine infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, võib järgmiste infusioonide (säilitusannused) kestust lühendada kuni 15 minutini.

Pärast infusiooni loputada 30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Kõiki patsiente tuleb jälgida vähemalt esimese ibalizumabi infusiooni ajal ja 1 tund pärast seda. Reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon lõpetada ning alustada asjakohast ravi. Enne iga infusiooni ei ole vaja teha profülaktilist ravi. Kui patsiendil ei teki infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, võib infusioonijärgset jälgimist lühendada 15 minutini.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunsuse taastumise põletikuline sündroom (*immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*)

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (*combination antiretroviral therapy, cART*) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele patogeenidele või oportunistlikele jääkpatogeenidele, mis võib põhjustada raskeid kliinilisi seisundeid või sümptomite süvenemist. Tavaliselt on selliseid reaktsioone täheldatud esimestel nädalatel või kuudel pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Asjakohased näited on tsütomegaloviiruse põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* põhjustatud pneumoonia. Kõiki põletikunähte tuleb hinnata ning vajaduse korral alustada ravi. 2b ja 3. faasi kliinilistes uuringutes osalenud 153 ibalizumabiga ravitud registreeriti IRIS 2 osalejal (vt lõik 4.8).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ibalizumab sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi iga 2000 mg küllastusannuse või 800 mg säilitusannuse kohta ja on seega põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Ibalizumabi toimemehhanismi ja sihtmärgi vahendatud ravimi jaotuvuse põhjal ei eeldata, et ibalizumabil on farmakokineetilisi koostoimeid muude ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav ravi ajal kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Ibalizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed on reproduktiivtoksilisuse hindamiseks ebapiisavad (vt lõik 5.3).

Teadaolevalt läbib inimese immunoglobuliin (IgG) platsentaarbarjääri. Ibalizumabi ei soovitata tarvitada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas ibalizumab/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Teadaolevalt eritub inimese IgG rinnapiima esimestel päevadel pärast sünnitust. Eritumine väheneb varsti pärast seda väikeste kontsentratsioonideni, mistõttu ei saa sellel lühikesel ajal välistada riski rinnapiima saavatele imikutele ja ibalizumabi ei tohi imetamise ajal kasutada.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Ibalizumabi mõju kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ibalizumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Ravi ajal ibalizumabiga on teatatud peapööritusest, iiveldusest, väsimusest ja peavalust (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel esinevad need sümptomid, tuleb soovitada olla autojuhtimisel või masinate kasutamisel ettevaatlik sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid lööve (9,2 %), kõhulahtisus (3,9 %), peapööritus (3,9 %), peavalu (3,9 %), iiveldus (3,9 %), väsimus (2,0 %) ja oksendamine (2,0 %).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimeteloetelu on esitatud tabelis 1. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Ibalizumabiga seotud kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus*
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus, immuunsuse taastumise põletikuline sündroom (vt allpool ja lõik 4.4)	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	peapööritus, peavalu, paresteesia	Sage
	treemor	Aeg-ajalt
Südame häired	vatsakeste ekstrasüstolid, ebanormaalne elektrokardiogramm	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	hüpertensioon, labiilne hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	Sage
	suukuivus	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve**, dermatiit, nahakuivus	Sage
	paapulid, kihelus, nodoosne erüteem	Aeg-ajalt

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus	Sage
	kuumatunne	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	kontusioon	Aeg-ajalt

* Sageduse arvutamisel lähtuti 24 nädala ohutusandmetest, mis saadi kahest uuringust kokku 153 osalejalt: 2b faasi uuringust TMB-202 (n = 113) ja 3. faasi uuringust TMB-301 (n = 40), samuti vähemalt 48 nädala ohutusandmetest, mis saadi 27 osalejalt uuringus TMB-301, kes kanti üle laiendatud juurepääsuga uuringusse TMB-311.

**Sisaldab kombineeritud mõisteid „lööve“, „erütematoosne lööve“, „generaliseerunud lööve“, „makulaarne lööve“, „makulopapuloosne lööve“, „pruriitiline lööve“ ja „papuloosne lööve“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

Lööbed olid sagedad. Üldiselt tekkisid lööbed varakult (st 1...3 nädalat pärast esimest ibalizumabi annust), olid kerged kuni mõõdukad ja kadusid 1...3 nädalat jooksul ibalizumabi manustamise jätkumisel. Lööbe korral soovitatakse patsienti jälgida ja vajaduse korral rakendada sümptomaatilist ravi (nt kortisteroididega ja/või antihistamiinsete ravimitega).

2b faasi ja 3. faasi kliinilistesse uuringutesse kaasatud 153 osalejast tekkis tugev (mitte raske) lööve ühel osalejal. Ibalizumabiga ravimise ajal tekkis sellel osalejal eri aegadel 8 lööbelist reaktsiooni, sealhulgas 1 korral makulaarne lööve, 1 korral generaliseerunud lööve ja 6 korral makulopapuloosne lööve. Nende juhtudel ei võetud mingeid meetmeid seoses ibalizumabiga.

Immuunsuse taastamise põletikuline sündroom (IRIS)

Kahel osalejal 153-st tekkis immuunsuse taastamise põletikuline sündroom (IRIS, vt lõik 4.4), mis avaldus ühel osalejal (raske) progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiaga ja teisel osalejal naha krüptokokkinfektsiooni (raske) ägenemisena. Mõlema osaleja ravi ibalizumabiga peatati.

Ülitundlikkus

Ühe osaleja puhul 153-st teatati ülitundlikkuse (allergilise reaktsiooni) tekkest 21. päeval (st 7 päeva pärast 2. ibalizumabi infusiooni). Selle tulemusena peatati ravi ibalizumabiga.

Immunogeensus

Kõiki 2b ja 3. faasi kliinilistesse uuringutesse kaasatud 153 osalejat testiti ibalizumabivastaste IgG-antikehade esinemise suhtes kogu nende osalemisaja vältel. Ainult ühel uuringus osalejal leiti ibalizumabivastased antikehad. Sellel osalejal ei esinenud immunogeensusse positiivse tulemusega seotud kõrvaltoimeid. Teda raviti ibalizumabiga veel 1,5 aastat, kuni ta vabatahtlikult lõpetas ravi, kui viiruskoormus ei olnud tuvastatav (< 50 koopiat/ml).

Laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded

Kreatiniinisalduse 3. astme suurenemine esines sageli osalejatel, kellel oli kaasuv neeruhaigus, esinesid neeruhaiguse riskitegurid ja/või kes samaaegselt kasutasid teadaolevalt nefrotoksilisi ravimeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa).

4.9 Üleannustamine

Ibalizumabi üleannustamise vastu puudub teadaolev antidoot. Üleannustamise korral soovitatakse jälgida patsienti kõigi kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada asjakohast

sümptomaatilist ravi. Vajadusel tuleb võtta standardseid toetavaid meetmeid, sealhulgas jälgida patsiendi elulisi näitajaid ja kliinilist seisundit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained. ATC-kood: J05AX23

Toimemehhanism

Ibalizumab, mis on immunoglobuliin G alaklassi 4 (IgG4) kuuluv humaniseeritud monoklonaalne antikeha, on CD4 domeeni 2 vastane HIV-1 inhibiitor. Ibalizumab blokeerib CD4⁺ T-rakkude nakatumist HIV-1 viirusega, seondudes CD4 2. domeeniga ja häirides seondumisjärgseid etappe, mis on vajalikud HIV-1-viiruse osakeste sisenemiseks peremeesrakkudesse, ning takistades viiruse ülekandumist rakkude vahelise fusiooni kaudu.

Epitopide kaardistamise uuringud näitavad, et ibalizumab seondub konformatsioonilise epitoobiga, mis asub peamiselt CD4 retseptori ekstratsellulaarse osa 2. domeenis. See epitop paikneb CD4 pinnal vastamisi 1. domeeni alaga, mis on vajalik CD4 seondumiseks MHC klass II molekulidega, ja ei häiri seetõttu CD4-vahendatud immuunfunktsioone.

Ibalizumab on aktiivne HIV-1 M-grupi isolaatide suhtes (alatüübid A, B, C, D, E või O). See on aktiivne ka praegu heakskiidetud retroviirusvastaste ravimite vastu resistentse HIV-1 suhtes ja avaldab retroviirusvastast toimet R5-troopsele, X4-troopsele ja kaksiktroopsele HIV-1-le.

Fenotüübi ja genotüübi testide tulemused näitasid ristresistentsuse puudumist ibalizumabi ja kõigi teiste heakskiidetud retroviirusvastaste ravimklasside vahel.

Resistentsus

Ibalizumabi suhtes vähenenud tundlikkust, mida määratletakse maksimaalse inhibeerimise protsendi (*Maximum Percent Inhibition*, MPI) vähenemise kaudu, on täheldatud enamikul patsientidest, kellel viroloogiline ravi on ebaõnnestunud, mis võib olla seotud HIV-1 ümbrist kodeeriva järjestuse genotüübi muutustega, mis põhjustavad potentsiaalsete N-seoseliste glükosüleerimissaitide (*potential N-linked glycosylation sites*, PNGS) kao gp120 V5-lingus. Resistentsuse tekkimisel ibalizumabil olulisi jääktoimeid ei eeldata. Vähenenud tundlikkust ibalizumabi suhtes leiti põhiuuringu 24. nädalani enamikul patsientidel, kellel viroloogiline ravi ebaõnnestus.

Vähenenud tundlikkus ibalizumabi suhtes ei muuda tundlikkust teiste heakskiidetud toimeainete suhtes ega põhjusta CD4-sõltumatute viirusisolaatide selektsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring TMB-301

3. faasi uuring TMB-301 oli üheharuline mitmekeskuseline kliiniline uuring, mis tehti 40 intensiivset ravi saanud HIV-patsiendiga, kellel esines multiresistentne HIV-1-. Osalejatel pidi olema viiruskoormus üle 1000 koopiat/ml ning resistentsuse testimisel määratud ja dokumenteeritud resistentsus vähemalt ühe retroviirusvastase ravimi suhtes kolmest retroviirusvastaste ravimite klassist. Osalejad pidid olema saanud retroviirusvastast ravi vähemalt 6 kuud ning see ravi pidi olema ebaõnnestumas või hiljuti (st viimase 8 nädala jooksul) ebaõnnestunud.

Uuring koosnes kolmest erinevast perioodist:

- Kontrollperiood (0. kuni 6. päev): Osalejaid jälgiti nende ravi ebaõnnestumise suhtes või neid ei ravitud, kui nende ravi ebaõnnestus või katkestati 8 nädala jooksul enne uuringut. See oli vaatlusperiood HIV viiruskoormuse algtaseme määramiseks.
- Funktsionaalse monoterapia periood (7. päev kuni 13. päev): Kõik osalejad said 7. päeval ibalizumabi 2000 ml küllastusannuse. Ebaefektiivse retroviirusvastase raviskeemiga osalejad jätkasid ebaefektiivse ravi saamist lisaks ibalizumabi küllastusannusele. See periood oli ibalizumabi viroloogilise aktiivsuse määramiseks.
- Säilitusperiood (14. päev kuni 25. nädal): Raviperioodi 14. päeval hinnati viiruskoormuse esmast tulemusnäitajat ja seejärel optimeeriti taustravi, et lisada vähemalt üks ravim, mille suhtes osaleja viirus oli vastuvõtlik. Uuritavat ravimit lubati kasutada optimeeritud taustravi komponendina. Alates 21. päevast manustati iga 2 nädala järel 25. nädalani ibalizumabi 800 mg säilitusannus. See periood oli ibalizumabi viroloogilise supressiooni ohutuse ja kestvuse määramiseks, kui ravimit kasutati kombinatsioonis optimeeritud taustraviga.

Enamik uuringus TMBB-301 osalenuist olid mehed (85%), valged (55%) ning vanuses 23...65 aastat (keskmine [SD] vanus: 50,5 [11,0] aastat). Algtasemel olid viiruskoormuse mediaanväärtus [min – max] ja CD4⁺ T-rakkude arv vastavalt 35 350 [304...743 000] koopiat/ml ja 73 [0...676] rakku/mm³. Osalejad olid saanud intensiivset ravi: 53% osalenuist oli enne uuringut kasutanud vähemalt 10 retroviirusvastast ravimit, 98% oli saanud NRTI, 98% PI, 80% NNRTI ja 78% INSTI ravimeid ning 30% gp41 fusiooni inhibiitoreid ja 20% CCR5-koretseptorite antagoniste.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli selliste uuringus osalejate osakaal, kes saavutasid „funktsionaalse monoterapia perioodi“ jooksul viiruskoormuse vähenemise $\geq 0,5 \log_{10}$ võrra, võrreldes nende uuringus osalejate osakaaluga, kes saavutasid vähenemise $\geq 0,5 \log_{10}$ võrra „kontrollperioodi“ jooksul, nagu eespool kirjeldatud. Esmase tulemusnäitaja analüüsi tulemused on esitatud allolevas tabelis 2.

Tabel 2. Osalejate osakaal, kes saavutasid viiruskoormuse vähenemise $\geq 0,5 \log_{10}$ võrra kontrollperioodil ja funktsionaalse monoterapia perioodi lõpuks

	Osalejate osakaal, kes saavutasid viiruskoormuse vähenemise $\geq 0,5 \log_{10}$ võrra N = 40	95% CI*
Kontrollperioodi lõpp	1/40 (3%)	0,06%, 13%
Funktsionaalse monoterapia perioodi lõpp	33/40 (83%)**	67%, 93%

*täpne 95% usaldusvahemik

** p < 0,0001 McNemari testi alusel, mis võrdleb nende osalejate osakaalu, kes saavutasid viiruskoormuse vähenemise $\geq 0,5 \log_{10}$ võrra kontrollperioodi ja funktsionaalse monoterapia perioodi lõpuks.

55%-l osalejatest vähenes viiruskoormus 25. nädalaks $\geq 1 \log_{10}$ võrra ja 48%-l $\geq 2 \log_{10}$ võrra. 25. nädalaks täheldati CD4⁺ T-rakkude keskmise arvu 62 rakku/mm³ suurenemist (ravikavatsuse (ITT) analüüs). 25. nädalaks saadud tulemused on tabelis 3. Osalejatel, kelle CD4-rakkude arv algtasemel oli < 50 rakku/mm³ oli HIV-1 RNA sisalduse < 200 koopiat/ml (või < 50 koopiat/ml) saavutamine vähem tõenäoline kui osalejatel CD4-rakkude arvuga > 50 rakku/mm³.

Tabel 3. Viroloogiline vastus 25. nädalal CD4-rakkude lähtearvu, integraasi inhibiitoriresistentsuse ja tundlikkuse üldskoori (Overall Susceptibility Score, OSS)* alusel TMB-301-uuringus

	Osalejate arv, kes saavutasid < 50 koopiat/ml (n/N) HIV-1 RNA	Osalejate arv, kes saavutasid < 200 koopiat/ml (n/N) HIV-1 RNA
Viroloogiline vastus	17/40 (43%)	20/40 (50%)

CD4-rakkude arv (rakku/mm ³)		
< 50	3/17 (18%)	4/17 (24%)
50...200	6/10 (60%)	7/10 (70%)
> 200	8/13 (62%)	9/13 (69%)
HIV-RNA (koopiat/ml)		
< 100 000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
≥ 100 000	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Resistentsus		
INSTI-resistentsusega	11/27 (41%)	12/27 (44%)
INSTI-resistentsuseta	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 näitab täielikult aktiivsete ravimite arvu uuringus osaleja optimeeritud taustavis (OBR), mis põhineb nii viimastel kui ka saadaolevatel ajaloolistel resistentsustestide tulemustel. Nõuti ravimitundlikkuse määramist nii genotüübi- kui ka fenotüüpipõhiste testidega, kui testimine mõlema meetodiga oli tehniliselt teostatav. Näide: OSS punktisumma 2, näitab, et testitud HIV-1 isolaat oli optimeeritud taustavis täielikult tundlik kahe ravimi suhtes.

Uuring TNX-355.03

Uuring TNX-355.03 oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpimendatud platseebokontrolliga mitmeannuseline 3-haruline ohutuse ja efektiivsuse uuring, milles oli 82 HIV-1-ga osalejat, kellel väga aktiivne retroviirusvastane ravi oli ebaõnnestumas või ebaõnnestunud. Kõik subjektid said optimeeritud taustravi ja kasutasid lisaks ühte järgmistest raviskeemidest: vahelduvad intravenoossed infusioonid 15 mg/kg ibalizumabi ja platseeboga esimese 9 annuse korral iga nädal (kuni 8. nädala visiidini), seejärel intravenoossed infusioonid 15 mg/kg ibalizumabiga iga 2 nädala järel (A haru); 10 mg/kg ibalizumabi intravenoossed infusioonid esimese 9 annuse korral iga nädal (kuni 8. nädala visiidini), seejärel 10 mg/kg ibalizumabi intravenoossed infusioonid iga 2 nädala järel (B haru); või iganädalased intravenoossed platseebo infusioonid esimese 9 annuse korral (kuni 8. nädala visiidini), seejärel intravenoossed platseebo infusioonid iga 2 nädala järel (platseebo haru). Kõigi kolme haru patsiendid said ka optimeeritud taustravi. Alates 16. nädalast oli platseebo haru viroloogilise ravi ebaõnnestumisega patsientidel võimalus saada avatult 15 mg/kg ibalizumabi iga 2 nädala järel ja/või üle minna uuele optimeeritud taustravile. Harude A ja B viroloogilise ravi ebaõnnestumisega patsientidel oli võimalus üle minna uuele optimeeritud taustravile.

2. nädalalaks vähenes keskmine viiruskoormus A harus 0,87 log₁₀ koopiat/ml, B harus 1,15 log₁₀ koopiat/ml ja platseebo harus 0,38 log₁₀ koopiat/ml võrra (p=0,003 vs A haru A, p<0,001 vs B haru).

16. nädalaks, st enne platseebo haru patsientide üleminekut ibalizumabi annusele 15 mg/kg iga 2 nädala järel ja/või kõigi patsientide optimeeritud taustravi muutmist, vähenes keskmine viiruskoormus A harus 1,07 log₁₀ koopiat/ml, B harus 1,33 log₁₀ koopiat/ml ja platseebo harus 0,26 log₁₀ koopiat/ml võrra (p=0,002 vs A haru, p<0,001 vs B haru).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Trogarzoga läbi viidud uuringute tulemused lastel ühes või mitmes alarühmas läbi viidud HIV-1 infektsiooni ravi kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast soovitatud annustamisskeemi (ühekordne 2000 mg küllastusannus ja edaspidi 800 mg säilitusannus iga 2 nädala järel) saavutasid ibalizumabi kontsentratsioonid pärast esimese 800 mg säilitusannuse manustamist püsitasakaalu, kusjuures keskmine väikseim kontsentratsioon kogu annustamisvahemikus oli üle 30 µg/ml. Seerumi maksimaalse kontsentratsiooni (T_{max}) saavutamiseks 2000 mg ja 800 mg korral kuluva aja mediaan on vastavalt 1 tund ja 10 minutit. Ibalizumabi manustatakse intravenosse infusioonina. Biosaadavus on määratluse kohaselt 100%.

Jaotumine

Ibalizumabi jaotusruumala on ligikaudu 4,8 l, mis on populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal võrreldav vaskulaarse ruumalaga.

Biotransformatsioon

Metabolismi eriuuringuid ei ole tehtud, sest ibalizumab on valk. Ibalizumab laguneb eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks.

Eritumine

Pärast ibalizumabi ühekordse 10 ja 25 mg/kg annuse manustamist on kliirens 0,5...0,36 ml/h/kg ja eliminatsiooni poolväärtusaeg vastavalt 37,8 ja 64,1 tundi. Eritumine on mittelineaarne ja sõltub kontsentratsioonist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ainsa toimeainena manustataval ibalizumabil on annusevahemikus 0,3...25 mg /kg mittelineaarne farmakokineetika. Pärast ibalizumabi manustamist kliiniliselt olulises annusevahemikus 800...2000 mg suurenes seerumi maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) annusega proportsionaalselt, samas kui kontsentratsiooni- aja kõvera alune pindala (AUC) suurenemine oli suurem kui annusega proportsionaalne suurenemine. Raku pinna molekulide, nt CD4 vastu suunatud monoklonaalsete antikehade puhul on sellised mittelineaarsed toimed kliirensile tavalised. Selline käitumine on iseloomulik küllastatava (piiratud mahuga) eritumise kineetikale.

Patsientide erirühmad

Populatsioonifarmakokineetika analüüs tehti selleks, et uurida valitud kovariaatide (vanus, kehakaal, sugu, algtaseme CD4⁺ rakkude arv) potentsiaalseid toimeid ibalizumabi farmakokineetikale. Tulemused viitavad sellele, et ibalizumabi kontsentratsioon väheneb kehakaalu kasvades. Farmakokineetika mudelis oli kehakaaluvahemik väga väike ja kehakaalu mõju ei pruugi olla täpselt hinnatud. Ei ole siiski tõenäoline, et see mõjutab viroloogilise ravi tulemust, ning annust ei ole vaja kohandada.

Neerukahjustus

Ei ole tehtud ühtegi ametlikku uuringut, et uurida neerukahjustuse mõju ibalizumabi farmakokineetikale. Arvatavasti ei mõjuta neerukahjustus ibalizumabi farmakokineetikat.

Maksakahjustus

Ei ole tehtud ühtegi ametlikku uuringut, et uurida maksakahjustuse mõju ibalizumabi farmakokineetikale. Arvatavasti ei mõjuta maksakahjustus ibalizumabi farmakokineetikat.

Lapsed

Lastel ei ole ibalizumabi farmakokineetikat hinnatud.

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) on ibalizumabi farmakokineetika piiratud ($n = 5$). Tulemused sarnanevad täiskasvanute populatsiooni (vanusevahemik $\geq 18 \dots 65$ aastat) tulemustele, kuid kindlaid järeldusi ei saa teha.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavaliste *in vitro* ja *in vivo* ohutushinnangu uuringute põhjal saadud mittekliinilised andmed ei näita erilist ohtu inimestele.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Sünnieelse ja -järgse arengu uuring tehti makaakidega. Ibalizumabi manustati tiinetele emasloomadele annuses 110 mg/kg nädalas 20. kuni 22. tiinuspäevast kuni poegimiseni (ligikaudu 22 annust looma kohta). Annust manustati sellisena vähemalt 10 korda rohkem hinnangulisest vabast kliinilisest AUC-st tavatingimustes ja C_{max} -ist 800 mg kahe nädala järel manustatud (Q2W) annuse puhul. Tiined ahvid ja nende järglased talusid ibalizumabi üldiselt hästi, nagu nähtub hindamisest 180 ± 2 päeva jooksul pärast poegimist. 110 mg/kg (täheldatava kahjuliku toimeta annuse, NOAEL) puhul ei esinenud (emal, lootel või vastsündinul) mingeid ibalizumabiga seotud kõrvaltoimeid. Ravitud emasloomade vastsündinute CD4+ rakud olid kontrollrühmaga võrreldes ajutiselt BD14-91 poolt supresseeritud, kuid edasist mõju vastsündinute immunokompetentsusele ei täheldatud. Selle mõju tähtsus inimese rasedusele ja imetamisele on teadmata. Selle uuringu tingimuste kohaselt oli arengule täheldatava kahjuliku toimeta annus (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 110 mg/kg.

Genotoksilisus, kantserogeensus

Genotoksilisuse ja kantserogeensusu uuringuid ei ole tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Histidiin
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, v.a lõigus 6.6 nimetatud ravimpreparaatidega.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

5 aastat

Lahjendatud lahus

Kui ravimit ei kasutata kohe, võib seda säilitada kuni 4 tundi temperatuuril alla 25 °C või kuni 24 tundi külmikus (2 °C...8 °C). Kui lahjendatud ibalizumabi lahust on säilitatud külmus, tuleb lahusel lasta enne manustamist soojeneda toatemperatuuril (20 °C...25 °C) vähemalt 30 minutit, kuid mitte üle 4 tunni.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmus (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamise tingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Punnkorgi (butüülkummi) ja alumiiniumümbrisega suletud 2 ml viaal (I tüüpi boorsilikaatklaas).

Pakendis on 2 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb seda ravimipreparaati visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvusemuutuse suhtes. Lahjendamata ibalizumabi sisaldavad viaalid ja lahjendatud ibalizumabi sisaldavad infusioonikotid tuleb hävitada, kui lahus on hägune, värvimuutus on märgatav või leidub nähtavaid võõrosakesi.

Ibalizumabi manustatakse intravenoosselt pärast vajaliku arvu viaalide sisu lahjendamist 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega. Allolev Tabel 4 näitab vajalikku viaalide arvu 2000 mg küllastusannuse ja 800 mg säilitusannuse valmistamiseks.

Tabel 4. Ibalizumabi soovituslik annus ja viaalide arv manustamise kohta

Ibalizumabi annus	Ibalizumabi viaalid (väljatõmmatav kogus)
2000 mg küllastusannus	10 viaali (13,3 ml)
800 mg säilitusannus	4 viaali (5,32 ml)

Ibalizumabi kontsentratsioonist peab infusioonilahuse valmistama tervishoiutöötaja, järgides aseptika nõudeid.

- Eemaldage viaali kate ja pühkige korgi pealispinda alkoholitampooniga.
- Torgake steriilne süstlanõel läbi punnkorgi keskkoha, tõmmake igast viaalist süstlasse 1,33 ml (MÄRKUS: väike kogus võib jääda viaali, hävitage kasutamata kogus) ja viige see 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) intravenoosse süstelahuse kotti. Ibalizumabi infusioonilahuse valmistamiseks ei tohi kasutada muid intravenoosseid lahuseid.
- Lahjendatud ibalizumabi lahus tuleb manustada kohe.
- Hävitage vastavalt kohalikele nõuetele ibalizumabi poolikud ja tühjad viaalid ning kõik lahjendatud ibalizumabi lahuse jäägid.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1359/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 26. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine nimi ja aadress

Wuxi Biologics Co, Ltd

108 Meiliang Road,

MaShan Binhu District,

Wuxi Jiangsu, 214092,

Hiina

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

MIAS Pharma Limited

Suite 2 Stafford House, Strand Road,

Portmarnock, Co. Dublin, D13 H525

Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt

mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Et täiendavalt iseloomustada ibalizumabi tõhusust kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega nende multiresistentse HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute ravis, kellele ei ole teisiti võimalik koostada supressiivse viirusvastase ravi skeemi, peab müügiloa hoidja tegema ravimiregistri andmetel põhineva uuringu ja esitama selle tulemused. See uuring tuleb läbi viia kokkulepitud protokoll järgi.	Lõpparuande esitamine: 31. oktoober 2026

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (sisaldab 2 viaali 200 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trogarzo 200 mg infusioonilahuse kontsentraat
ibalizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 200 mg ibalizumabi

3. ABIAINED

Sahharoos
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Histidiin
Vesinikkloriidhape
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja neile kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmda.
Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult .

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1359/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trogarzo 200 mg steriilne kontsentraat
ibalizumab
intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Trogarzo 200 mg infusioonilahuse kontsentraat ibalizumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on Trogarzo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trogarzo kasutamist
3. Kuidas Trogarzot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trogarzot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Trogarzo ja milleks seda kasutatakse

Mis on Trogarzo

Trogarzo sisaldab toimeainena ibalizumabi. See on teatud valk (monoklonaalne antikeha), mis saab seonduda kehas konkreetse sihtmärgiga. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse retroviirusvastasteks ravimiteks.

Milleks Trogarzot kasutatakse

Trogarzot kasutatakse HIV-infektsiooni raviks täiskasvanutel, kes ei ole varem reageerinud korduvale HIV-ravile.

Teie arst on määranud Trogarzo selleks, et aidata ohjata teie HIV-infektsiooni.

Trogarzot kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega.

Seda kasutatakse koos teiste HIV-ravimitega, mida nimetatakse retroviirusvastasteks ravimiteks.

Kuidas Trogarzo toimib

HIV-viirus nakatab teie veres rakke, mida nimetatakse CD4- ehk T-rakkudeks. Trogarzo seondub CD4-retseptoriga ja takistab HIV-l teie vererakkudesse sisenemast ja neid nakatamast. See vähendab viiruse kogust teie organismis ning hoiab seda madalana. See aitab teie organismil suurendada CD4-rakkude arvu veres. CD4-rakud on liik vere valgeliblesid, mis aitavad teie organismil võidelda nakkuste vastu.

2. Mida on vaja teada enne Trogarzo kasutamist

Teile ei tohi manustada Trogarzot,

- kui olete ibalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Trogarzo manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pange tähele kõrvaltoimeid

Trogarzol võivad olla rasked kõrvaltoimed, millest peate kohe oma arstile või meditsiiniõele teatama. Nende hulka kuuluvad:

- **uue infektsiooni nähud** (nn immuunsuse taastumise põletikuline sündroom)

Rääkige arstile või meditsiiniõele kohe, kui teil ilmneb midagi ülalnimetatutest (raskete kõrvaltoimete lisateave vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei anta lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, sest selles vanuserühmas ei ole Trogarzot uuritud.

Muud ravimid ja Trogarzo

Teatage oma arstile, kui võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

Kui olete või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui võite Trogarzo võtmise ajal rasestuda, peate selle vältimiseks kasutama usaldusväärset barjäärmeetodit (näiteks kondoomi) koos muude rasestumisvastaste vahenditega, sealhulgas suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega (tabletid) või muude hormoonpõhiste rasestumisvastaste vahenditega (näiteks implantaadid või süstid).

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Ei ole teada, kas Trogarzo eritub rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinate kasutamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui teile on manustatud Trogarzot ja te ei tunne end piisavalt hästi. Peapeavalu, peapööritus, iiveldus ja väsimus on sagedased Trogarzo kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet.

Trogarzo naatriumisisaldus on väike

Iga Trogarzo annus sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi ja on seega põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Trogarzot kasutada

Teile manustatakse Trogarzot kogenud arsti või õe järelevalve all.

Trogazrot kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega, mida nimetatakse retroviirusravimiteks.

Kui palju teile Trogarzot antakse

Trogarzo soovitatav annus on:

- ühekordne 2000 mg annus esimesel korral,
- edaspidi 800 mg säilitusannus iga 2 nädala järel.

Enne manustamist lisatakse Trogarzo tilgutisse (infusioonikotti), mis sisaldab naatriumkloriidi lahust (füsioloogilist keedusoolalahust).

Vajaliku annuse saamiseks on vaja rohkem kui ühte Trogarzo viaali.

Kuidas teile Trogarzot manustatakse

Seda manustatakse tilguti abil (infusioonina) veeni 15...30 minuti jooksul. Arst või meditsiiniõde jälgib teid Trogarzo infusiooni ajal ja mõni aeg pärast infusiooni.

Kui jätate Trogarzo annuse vahele

- On väga oluline, et teile manustataks Trogarzot iga 2 nädala järel, nagu arst on määranud.
- Ärge muutke Trogarzo infusioonide ega muude retroviirusvastaste ravimite võtmise kava arstiga nõu pidamata.
- Kui jätate manustamiskorra vahele, küsige arstilt kohe, mis ajaks planeerida järgmine annus.

Kui lõpetate Trogarzo kasutamise

Jätkake Trogarzo infusioone seni, kuni arst lubab teil ravi lõpetada. Kui katkestate ravi ja selles esineb lüüsi, võib HIV-viiruse sisaldus teie veres hakata suurenema. See on vähem tõenäoline, kui tarvitate Trogarzot regulaarselt ravilüünkadeta.

Kui teil on täiendavaid küsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Rääkige kohe oma arsti või õega, kui teil ilmneb mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

- Kui alustate HIV-vastaste ravimite kasutamist, võivad teil tekkida mingi uue infektsiooni nähud ja muutused immuunsüsteemis. Teie immuunsüsteem võib muutuda tugevamaks ja hakata võitlema teie organismis kaua peidus olnud infektsioonidega (seda nimetatakse immuunsuse taastumise põletikuliseks sündroomiks). Jälgige pärast Trogarzo saamist uute infektsioonide nähte; need võivad olla igal inimesel erinevad, olenevalt peidus olnud infektsiooni tüübist, sealhulgas võivad esineda palavik, peavalu, hingamisraskused, kõhuvalu, kõha ja näärmete turse (sõlmed ja külmud kehal, kaelal, kaenlaaugus või kubemes).
- Allergiline reaktsioon (ülitundlikkus).

Muud kõrvaltoimed

Rääkige oma arsti või õega, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- nahalööve
- kõhulahtisus
- halb enesetunne või iiveldus (oksendamise)
- peapööritus
- peavalu
- väsimus
- nahakuivus
- dermatiit – teatavat liiki ekseem nahakuivuse ja -kihilusega
- valu ja tuimus kätes ja jalgades

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- treemor
- peapööritus, minestus või uimasustunne püstitõusmisel

- suukuivus
- kuumatunne
- laigud või tursed
- nahakihelus või -kahjustus
- verevalumid
- ebanormaalne südamerütm
- kõrge vererõhk või sagedad vererõhumuutused

Uuringuleid:

- ebanormaalsed tulemused südame elektrilise aktiivsuse mõõtmisel (elektrokardiogramm)

Teatage arstile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda eelloetletud kõrvaltoimet.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi \(vt V lisa\)](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem teavet ravimi ohutuse kohta.

5. Kuidas Trogarzot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja neile kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Trogarzo sisaldab

- Toimeaine on ibalizumab.
- Üks viaal sisaldab 200 mg ibalizumabi 1,33 ml lahuses.
- Teised abiained on sahharoos, naatriumkloriid (vt lõik 2: „Trogarzo naatriumisisaldus on väike“), polüsorbaat 80, histidiin, soolhape, süstevesi.

Kuidas Trogarzo välja näeb ja pakendi sisu

Trogarzo on värvusetu kuni kergelt kollakas, läbipaistev kuni kergelt opalestsentne nähtavate osakesteta infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Karbis on 2 klaasviaali.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud kuu YYYY.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Manustamisviis

Lahjendatud ibalizumabi lahust peab manustama tervishoiutöötaja.

Ibalizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina patsiendi parema või vasaku käe tsefaalveeni. Kui see veen ei ole kättesaadav, võib kasutada ka mujal paiknevat sobivat veeni. Ibalizumabi ei tohi manustada veenisisesel löökannusel ega boolusena.

Esimese infusiooni (küllastusannus) kestus ei tohi olla alla 30 minuti. Kui ei esine infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, võib järgmiste infusioonide (säilitusannused) kestust lühendada kuni 15 minutini.

Pärast infusiooni lõppu loputada süsteemi 30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Kõiki patsiente tuleb jälgida vähemalt 1 tunni jooksul pärast esimest ibalizumabi infusiooni. Kui patsiendil ei teki infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, võib edaspidi lühendada infusioonijärgset jälgimist 15 minutini.

Juhised ibalizumabi lahjendamiseks enne kasutamist

Ibalizumabi manustatakse intravenoosselt pärast vajaliku arvu viaalide sisu lahjendamist 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega. Leidke allolevast tabelist 2000 mg küllastusannuse ja 800 mg säilitusannuse valmistamiseks vajalik viaalide arv.

Ibalizumabi soovituslik annus ja viaalide arv manustamiskorra kohta

Ibalizumabi annus	Ibalizumabi viaalid (väljatõmmatav kogus)
2000 mg küllastusannus	10 viaali (13,3 ml)
800 mg säilitusannus	4 viaali (5,32 ml)

Ibalizumabi kontsentratsioonist peab infusioonilahuse valmistama tervishoiutöötaja, järgides aseptika nõudeid.

- Eemaldage viaalilt kate ja pühkige korgi pealispinda alkoholitampooniga.
- Torgake steriilne süstlanõel läbi punnkorgi keskkoha, tõmmake igast viaalist süstlasse 1,33 ml (MÄRKUS: väike kogus võib jääda viaali, hävitage kasutamata kogus) ja viige see 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) intravenoosse süstelahuse kotti. Ibalizumabi infusioonilahuse valmistamiseks ei tohi kasutada muid intravenoosseid lahuseid.
- Lahjendatud ibalizumabi lahus tuleb manustada kohe.
- Hävitage ibalizumabi poolikud ja tühjad viaalid ning kõik lahjendatud ibalizumabi lahuse jäägid vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitsemist või manustamist

Enne manustamist tuleb seda ravimipreparaati visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvusemuutuse suhtes. Lahjendamata ibalizumabi sisaldavad viaalid ja lahjendatud ibalizumabi sisaldavad infusioonikotid tuleb hävitada, kui lahus on hägune, värvimuutus on märgatav või leidub nähtavaid võõrosakesi.