

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trogarzo 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 200 mg ibalitsumabia (1,33 ml:ssa liuosta).

Ibalitsumabi on tuotettu hiiren erittämättömissä myeloomasoluissa (NS0-soluissa) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Väritön tai hieman kellertävä, kirkas tai hieman samea vesiliuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trogarzo on tarkoitettu yhdistelmähoitona muiden retroviruslääkkeiden kanssa monilääkeresistentin HIV-1-tartunnan hoitoon aikuisille, joille ei ole muutoin mahdollista konstruoida suppressiivista viruslääkehoitoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava HIV-tartunnan hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun ibalitsumabian annos on yksi 2 000 mg:n latausannos ja sen jälkeen 800 mg:n ylläpitoannos kahden viikon välein.

Jos hoitavan lääkärin mielestä hoidosta ei ole kliinistä lisähyötyä potilaalle viruskuorman pienenemisen suhteen, ibalitsumabihoidon keskeyttämistä on harkittava, ks. kohta 5.1.

Annoksen jääminen väliin

Jos ibalitsumabin ylläpitoannos (800 mg) jää väliin vähintään kolmeksi päiväksi aikataulun mukaisesta antopäivästä, latausannos (2 000 mg) on annettava mahdollisimman pian. Sen jälkeen jatketaan ylläpitoannoksella (800 mg) kahden viikon välein.

Iäkkäät potilaat

Ibalitsumabin turvallisuutta ja tehoa geriatrinen potilaiden (≥ 65 -vuotiaiden) hoidossa ei ole varmistettu.

Pediatriset potilaat

Ibalitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon

Laimennetun ibalitsumabiliuksen antaa terveydenhuollon ammattilainen.

Ibalitsumabi annetaan infuusiona laskimoon. Ibalitsumabia ei saa antaa laskimoon nopeina infuusioina eikä boluksina.

Ensimmäisen infuusion (latausannoksen) keston on oltava vähintään 30 minuuttia. Jos infuusion liittyviä haittavaikutuksia ei esiinny, seuraavien infuusioiden (ylläpitoannosten) kesto voidaan lyhentää vähintään 15 minuuttiin.

Kun infuusio on päättynyt, huuhto infuusioletku 30 ml:lla 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä.

Kaikkia potilaita on tarkkailtava ibalitsumabin annon aikana ja yksi tuntiannon päättymisen jälkeen ainakin ensimmäisellä infuusiokerralla. Jos potilas saa reaktion, infuusio on lopetettava ja asianmukaista hoitoa on annettava. Estolääkitystä ennen jokaista infuusiota ei tarvita. Jos potilaalla ei ole ilmennyt infuusion liittyvää haittavaikutusta, infuusion jälkeinen tarkkailu-aika voidaan lyhentää 15 minuuttiin.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (IRIS)

Niille HIV-potilaille, joilla on vaikea immuunipuutos retroviruslääkkeiden yhdistelmällä annettavaa hoitoa (cART) aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunistisille taudinaiheuttajille, ja se voi aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai pahentaa oireita. Yleensä tällaisia reaktioita on havaittu ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina cART-hoidon aloittamisen jälkeen. Tärkeitä esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama verkkokalvotulehdus, yleistyneet ja/tai paikalliset mykobakteeri-infektiot ja *pneumocystis jirovecii* -bakteerin aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdukseen viittaavat oireet on arvioitava ja niiden hoito on aloitettava tarvittaessa. Faasin 2b ja 3 kliinisissä tutkimuksissa IRIS raportoitiin kahdella tutkitavalla 153:sta ibalitsumabihoitoa saaneesta tutkitusta (ks. kohta 4.8).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Ibalitsumabi sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) jokaisessa 2 000 mg:n latausannoksessa tai 800 mg:n ylläpitoannoksessa eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Ibalitsumabin vaikutusmekanismin ja sen kohdevälitteisen jakautumisen perusteella ibalitsumabilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja ibalitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Ihmisen immunoglobuliinin (IgG) tiedetään läpäisevän istukan. Ibalitsumabin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibalitsumabi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän rintamaitoon synnytyksen jälkeisten ensimmäisten päivien aikana. Pian sen jälkeen pitoisuudet pienenevät pieniksi. Tämän seurauksena rintaruokittuun imeväiseen kohdistuvia riskejä tämän lyhyen jakson aikana ei voida poissulkea eikä ibalitsumabia pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja ibalitsumabin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneenkäyttökykyyn

Ibalitsumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita Heitehuimausta, pahoinvointia, uupumusta ja päänsärkyä on raportoitu ibalitsumabihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Mikäli potilaalle ilmaantuu tällaisia oireita, häntä on neuvottava olemaan varovainen autonajossa tai koneidenkäytössä, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ihottuma (9,2 %), ripuli (3,9 %), heitehuimaus (3,9 %), päänsärky (3,9 %), pahoinvointi (3,9 %), uupumus (2,0 %) ja oksentelu (2,0 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Taulukko 1 on taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista. Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Ibalitsumabiin liittyvät haittavaikutukset taulukkomuotoisena yhteenvedona

Elinluokka	Haittavaikutus	esiintyvyys*
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys, elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (ks. jäljempänä ja kohta 4.4)	Melko harvinainen
Hermosto	heittehuimaus, päänsärky, parestesia	Yleinen
	vapina	Melko harvinainen
Sydän	kammioisälyönnit, EKG-poikkeamat	Melko harvinainen
Verisuonisto	hypertensio, labili hypertensio, ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Yleinen
	suun kuivuus	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma**, dermatiitti, kuiva iho	Yleinen
	näppylät, kutina, erythema nodosum	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus	Yleinen
	kuumoitus	Melko harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	ruhjevamma	Melko harvinainen

* Esiintyvyys laskettiin 24 viikon turvallisuustiedoista 153 tutkittavalta, jotka olivat mukana faasin 2b TMB-202-tutkimuksessa (n = 113) ja faasin 3 TMB-301-tutkimuksessa (n = 40), sekä vähintään 48 viikon turvallisuustiedoista 27:ltä TMB-301-tutkimuksen tutkittavalta, jotka osallistuivat TMB-311-erityislupatutkimukseen.

**Sisältää yhdistetyt termit ”ihottuma”, ”punoittava ihottuma”, ”yleistynyt ihottuma”, ”täpläinen ihottuma”, ”täpläinen ja näppyläinen ihottuma”, ”kutiava ihottuma” ja ”näppyläinen ihottuma”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma

Ihottumat olivat yleisiä. Yleensä ihottumat alkoivat varhaisessa vaiheessa (1–3 viikon kuluessa ensimmäisestä ibalitsumabiannoksesta), ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja paranivat 1–3 viikon kuluessa ibalitsumabin annon jatkuessa. Ihottumatapauksissa on suositeltavaa seurata potilasta ja aloittaa tarvittaessa oireenmukainen hoito (esim. kortikosteroidi- ja/tai antihistamiinilääkitys).

Faasin 2b ja 3 tutkimuksissa 153 tutkittavasta yksi sai vaikean ihottuman (joka ei ollut vakava). Tällä tutkittavalla oli haittavaikutuksena kahdeksan ihottumatapahtumaa, joista yksi oli täpläinen ihottuma, yksi yleistynyt ihottuma ja kuusi täpläistä ja näppyläistä ihottumaa eri aikoina ibalitsumabihoidon aikana. Mitään toimia ei tehty ibalitsumabin suhteen näiden tapahtumien johdosta.

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (IRIS)

Kaksi tutkittavaa 153 tutkittavasta sai elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän (IRIS; ks. kohta 4.4), jonka oireina toisella oli progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian paheneminen (vakava) ja toisella kryptokokki-ihoinfektio (vakava). Kummankin tutkittavan ibalitsumabihoido keskeytettiin.

Yliherkkyys

Yhdellä tutkittavalla 153:sta raportoitiin yliherkkyys (allerginen reaktio) 21. päivänä (eli 7 päivää toisen ibalitsumabi-infusion jälkeen). Tämän johdosta ibalitsumabi keskeytettiin.

Immunogeenisuus

Kaikki faasin 2b ja 3 kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet 153 tutkittavaa testattiin ibalitsumabin IgG-vasta-aineiden varalta läpi tutkimuksen. Vain yhdellä tutkittavalla havaittiin ibalitsumabin vasta-aineita. Tutkittavalla ei ollut positiiviseen immunogeenisuustulokseen liittyviä haittavaikutuksia.

Tutkittava sai ibalitsumabihoitoa vielä 1,5 vuotta ennen hoidon lopettamista vapaaehtoisesti viruskuorman ollessa alle mittausrajan (< 50 kopiota/ml).

Poikkeavat laboratorioetulokset

Asteen 3 kreatiniinipitoisuuden suurenemista esiintyi usein tutkittavilla, joilla oli olemassa oleva munuaistauti, munuaistaudin riskitekijöitä ja/tai tutkittavilla, jotka ottivat samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään olevan munuaistoksisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ibalitsumabin yliannokselle ei ole tiedossa vastalääkettä. Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on tarkkailtava haittavaikutuksiin viittaavien oireiden tai muutosten havaitsemiseksi ja annettava sopivaa oireenmukaista hoitoa. Tarvittaessa on ryhdyttävä tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin, kuten potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet. ATC-koodi: J05AX23

Vaikutusmekanismi

Ibalitsumabi, joka on humanisoitu tyypin 4 immunoglobuliini G:n (IgG4) monoklonaalinen vasta-aine, on CD4:n domeenin 2 ohjaama HIV-1:n estäjä. Ibalitsumabi estää HIV-1:tä tartuttamasta CD4⁺-T-soluja sitoutumalla CD4:n domeeniin 2 ja häiritsemällä kiinnityksen jälkeisiä vaiheita, jotka vaaditaan HIV-1-viruspartikkeleiden pääsemiseksi isäntäsoluihin, ja estämällä solufuusion välityksellä tapahtuvan virustartunnan.

Epitooptin kartoitustutkimukset osoittavat, että ibalitsumabi sitoutuu konformaatioepitooptiin, joka sijaitsee ensisijaisesti CD4-reseptorin solunulkoisen osan domeenissa 2. Tämä epitoopti on CD4-antigeenin pinnalla vastapäätä sitä domeenin 1 kohtaa, jonka CD4-antigeeni tarvitsee luokan II MHC-molekyylien sitomiseen, eikä se näin ollen häiritse CD4-välitteisiä immuunitoimintoja.

Ibalitsumabi tehoaa HIV-1-ryhmän M-isolaatteihin (alatyypit A, B, C, D, E tai O). Se tehoaa myös nykyisille hyväksytyille retroviruslääkkeille resistenttiin HIV-1:een, ja sillä on antiretroviraalinen vaikutus R5-trooppisiin, X4-trooppisiin ja kaksoistrooppisiin HIV-1-viruksiin.

Feno- ja genotyyppitestien tulokset eivät viitanneet ristiresistenssiin ibalitsumabin ja muiden hyväksytyjen retroviruslääkkeiden välillä.

Resistenssi

Ibalitsumabiherkkyyden vähenemistä, jonka määritelmänä on MPI-arvon (Maximum Percent Inhibition, maksimaalinen estoprosentti) pieneneminen, on havaittu useimmilla potilailla, joilla virologinen hoito on epäonnistunut, ja se saattaa liittyä HIV-1-vaipan koodittavan jakson genotyyppin muutoksiin, mikä johtaa mahdollisten N-glykosylaatiopaikkojen (PNGS) menetykseen gp120-glykoproteiinin V5-silmukassa. Ibalitsumabilla ei odoteta olevan merkittävää jäännösvaikutusta resistanssitapauksissa. Ibalitsumabiherkkyyden vähenemistä havaittiin useimmilla potilailla, joiden virologinen hoito epäonnistui avaintutkimuksessa viikkoon 24 mennessä.

Ibalitsumabiherkkyyden väheneminen ei muuta herkkyyttä muille hyväksytyille aineille, eikä se johda CD4-riippumattomien virusisolaattien valikoitumiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

TMB-301-tutkimus

Faasin 3 TMB-301-tutkimus oli yksihaarainen monikeskustutkimus, joka tehtiin 40:llä useaa hoitoa saaneella HIV-potilaalla, joilla oli monilääkeresistentti HIV-1. Tutkittavilta edellytettiin viruskuormaa, joka oli yli 1 000 kopiota/ml, ja dokumentoidusti resistenssiä vähintään yhdelle retroviruslääkkeelle kolmesta retroviruslääkeluokasta resistenssitestillä mitattuna. Tutkittavilla oli täytynyt olla retroviruslääkehoito vähintään kuuden kuukauden ajan ja heidän hoitonsa oli epäonnistumassa tai oli äskettäin epäonnistunut (edellisen kahdeksan viikon aikana).

Tutkimus muodostui kolmesta erillisestä jaksosta:

- Kontrollijakso (päivät 0–6): Tutkittavien nykyistä epäonnistuvaa hoitoa seurattiin, tai he eivät saaneet ollenkaan hoitoa, jos hoito oli epäonnistunut ja lopetettu seulontaa edeltävän kahdeksan viikon aikana. Tämä oli havaintojakso, jossa määritettiin lähtötilanteen HIV-viruskuorma.
- Toiminnallisen monoterapian jakso (päivät 7–13): Kaikki tutkittavat saivat ibalitsumabia 2 000 mg:n latausannoksen 7. päivänä. Tutkittavat, joiden ART-hoito oli epäonnistumassa, saivat edelleen epäonnistumassa olevaa hoitoa ibalitsumabin latausannoksen lisäksi. Tässä jaksossa määritettiin ibalitsumabin virologinen aktiivisuus.
- Ylläpitojakso (päivät 14–25): Hoitjakson 14. päivänä viruskuorma määritettiin ensisijaista pääteetapahtumaa varten ja tämän jälkeen peruslääkitys optimoitiin siten, että se sisälsi vähintään yhtä lääkettä, jolle tutkittavan virus oli herkkä. Tutkimuslääkkeen käyttö optimoidun peruslääkityksen osana oli sallittu. Päivästä 21 alkaen annettiin ibalitsumabin 800 mg:n ylläpitoannos kahden viikon välein viikkoon 25 asti. Tässä jaksossa määritettiin ibalitsumabin turvallisuus ja virologisen vasteen kesto, kun sitä käytettiin yhdessä optimoidun peruslääkityksen kanssa.

Suurin osa TMB-301-tutkimuksen tutkittavista oli miehiä (85 %), valkoihoisia (55 %) ja iältään 23–65 vuotta (keski-ikä [iän keskihajonta]: 50,5 [11,0] vuotta). Lähtötilanteessa viruskuorman mediaani [min.–maks.] oli 35 350 [304–743 000] kopiota/ml ja CD4⁺-T-solumäärän mediaani [min.–maks.] oli 73 [0–676] solua/mm³. Tutkittavat olivat saaneet useita aiempia hoitoja: 53 % osallistuneista oli saanut vähintään 10 retroviruslääkettä ennen tutkimukseen osallistumista; 98 % oli saanut NRTI-lääkkeitä, 98 % proteaasin estäjiä, 80 % NNRTI-lääkkeitä, 78 % integraasin estäjiä, 30 % gp41-reseptorin fuusion estäjiä ja 20 % CCR5:n koreseptorin estäjiä.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joiden viruskuorma pieneni $\geq 0,5 \log_{10}$ tutkimuksen alusta toiminnallisen monoterapiajakson loppuun mennessä, verrattuna niiden tutkittavien osuuteen, joiden viruskuorma pieneni $\geq 0,5 \log_{10}$ tutkimuksen alusta kontrollijakson loppuun mennessä. Nämä jaksot on määritelty edellä. Ensisijaisen päätetapahtuman analyysin tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 2.

Taulukko 2. Niiden tutkittavien osuus, joiden viruskuorma oli pienentynyt $\geq 0,5 \log_{10}$ kontrollijakson ja toiminnallisen monoterapiajakson lopussa

	Niiden tutkittavien osuus, joiden viruskuorma pienentyi $\geq 0,5 \log_{10}$ N = 40	95 %:n luottamusväli*
Kontrollijakson loppu	1/40 (3%)	0,06 %, 13 %
Toiminnallisen monoterapiajakson loppu	33/40 (83%)**	67 %, 93 %

*tarkka 95 %:n luottamusväli

** $p < 0,0001$ perustuen McNemarin testiin, jossa verrattiin niiden tutkittavien osuutta, joiden viruskuorma oli pienentynyt $\geq 0,5 \log_{10}$ kontrollijakson ja toiminnallisen monoterapiajakson lopussa.

Viruskuorma oli pienentynyt $\geq 1 \log_{10}$ 55 prosentilla tutkituista ja $\geq 2 \log_{10}$ 48 prosentilla tutkituista viikolla 25. CD4⁺-T-solujen määrä oli suurentunut keskimääräisesti 62 solua/mm³ lähtötilanteesta viikkoon 25 mennessä (hoitoaikkeen mukainen (ITT) analyysi). Viikon 25 tulokset on esitetty taulukossa 3. Tutkittavat, joiden CD4-solumäärä lähtötilanteessa oli < 50 solua/mm³, saavuttivat epätodennäköisemmin HIV-1 RNA -pitoisuuden < 200 kopiota/ml (tai < 50 kopiota/ml) kuin tutkittavat, joiden CD4-solumäärä oli > 50 solua/mm³.

Taulukko 3. Virologinen vaste viikolla 25 lähtötilanteen CD4-solumäärän, integraasin estäjien resistenssin ja kokonaisherkkyysepistemäärän (Overall Susceptibility Score, OSS)* mukaisesti TMB-301-tutkimuksessa

	Niiden tutkittavien lukumäärä, joilla HIV-1 RNA -pitoisuus < 50 kopiota/ml (n/N)	Niiden tutkittavien lukumäärä, joilla HIV-1 RNA -pitoisuus < 200 kopiota/ml (n/N)
Virologinen vaste	17/40 (43%)	20/40 (50%)
CD4-solumäärät (solua/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 (kopiota/ml)		
< 100 000	16/33 (48%)	19/33 (58%)
$\geq 100 000$	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Resistenssi		
Resistenssi integraasin estäjille	11/27 (41%)	12/27 (44%)
Ei resistenssiä integraasin estäjille	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-pistemäärä osoittaa täysin vaikuttavien lääkkeiden lukumäärän tutkittavien optimoidussa peruslääkityksessä (Optimized Background Regimen, OBR) sekä nykyisten että saatavilla olevien aiempien resistenssitestien tulosten perusteella. Lääkeherkkyys tuli osoittaa sekä geno- että fenotyypitystestillä, kun testaus kummallakin menetelmällä oli teknisesti mahdollista. Esimerkki: OSS-pistemäärä 2 tarkoittaisi, että testattu HIV-1-isolaatti oli täysin herkkä kahdelle optimoidun peruslääkityksen lääkkeelle.

TNX-355.03-tutkimus

TNX-355.03-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, kolmehaarainen turvallisuutta ja tehoa koskeva moniannos- ja monikeskustutkimus. Siinä oli mukana 82 tutkittavaa,

joilla oli HIV-1 ja joilla tehokas yhdistelmähoito (HAART) oli epäonnistumassa tai epäonnistunut. Kaikki tutkittavat saivat optimoidun peruslääkityksen sekä yhden seuraavista hoidoista: vaihdellen 15 mg/kg ibalitsumabia ja lumelääkettä infuusiona laskimoon (i.v.) viikoittain ensimmäiset yhdeksän annosta (viikon 8 käynnille asti), sitten 15 mg/kg ibalitsumabia infuusiona laskimoon kahden viikon välein (haara A); 10 mg/kg ibalitsumabia infuusiona laskimoon viikoittain ensimmäiset yhdeksän annosta (viikon 8 käynnille asti), sitten 10 mg/kg ibalitsumabia infuusiona laskimoon kahden viikon välein (haara B); lumelääkettä infuusiona laskimoon viikoittain ensimmäiset yhdeksän annosta (viikon 8 käynnille asti), sitten lumelääkettä infuusiona laskimoon kahden viikon välein (lumehaara). Kaikkien kolmen hoitohaaran potilaat saivat myös optimoidun peruslääkityksen. Viikolla 16 niillä lumehaaran potilailla, joiden virologinen hoito epäonnistui, oli mahdollisuus saada 15 mg/kg ibalitsumabia avoimesti kahden viikon välein ja/tai vaihtaa uuteen optimoituun peruslääkitykseen. Niillä haaran A ja B potilailla, joiden virologinen hoito epäonnistui, oli mahdollisuus vaihtaa uuteen optimoituun peruslääkitykseen.

Viikolla 2 viruskuorman keskimääräinen vähenemä oli 0,87 log₁₀ kopiota/ml haarassa A, 1,15 log₁₀ kopiota/ml haarassa B ja 0,38 log₁₀ kopiota/ml lumehaarassa (p = 0,003 vs. haara A, p < 0,001 vs. haara B).

Viikkoon 16 mennessä eli ennen hoidon mahdollista vaihtamista lumehaaran potilailla ibalitsumabiannokseen 15 mg/kg kahden viikon välein ja/tai ennen optimoidun peruslääkityksen muutosta kaikilla potilailla, viruskuorman keskimääräinen vähenemä oli 1,07 log₁₀ kopiota/ml haarassa A, 1,33 log₁₀ kopiota/ml haarassa B ja 0,26 log₁₀ kopiota/ml lumehaarassa (p = 0,002 vs. haara A, p < 0,001 vs. haara B).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Trogarzo-valmisteen käytöstä HIV-1-tartunnan hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suosittelun annostuksen (yksi 2 000 mg:n latausannos ja sen jälkeen 800 mg:n ylläpitoannos kahden viikon välein) jälkeen ibalitsumabipitoisuudet saavuttivat vakaan tilan tason ensimmäisen 800 mg:n ylläpitoannoksen jälkeen ja keskimääräiset matalimmat pitoisuudet olivat yli 30 µg/ml läpi koko annostusvälin. Mediaanika huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa (T_{max}) oli 2 000 mg:n annoksella 1 tunti ja 800 mg:n annoksella 10 minuuttia. Ibalitsumabi annetaan infuusiona laskimoon. Biologinen hyötyosuus on 100 % määritelmän mukaan.

Jakautuminen

Ibalitsumabin jakautumistilavuus on noin 4,8 l, joka on verrannollinen vaskulaaritalan kanssa, tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Biotransformaatio

Erityisiä metaboliatutkimuksia ei tehty, koska ibalitsumabi on proteiini. Ibalitsumabin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Ibalitsumabin kerta-annosten 10 ja 25 mg/kg annon jälkeen puhdistuma on 0,5–0,36 ml/h/kg ja eliminaation puoliintumisajat vastaavasti 37,8 ja 64,1 tuntia. Eliminaatio on epälineaarista ja pitoisuudesta riippuvaista.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Yksinään annetun ibalitsumabin farmakokinetiikka on ei-lineaarista annoksella 0,3–25 mg/kg. Kliinisesti merkittävällä annosalueella 800–2 000 mg annetun ibalitsumabin annon jälkeen enimmäispitoisuus seerumissa (C_{max}) suureni annosriippuvaisesti, kun taas pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala (AUC) suureni enemmän kuin annosriippuvaisesti. Tällaiset puhdistuman ei-lineaariset vaikutukset ovat yleisiä monoklonaalisille vasta-aineille, jotka kohdistuvat solun pinnan molekyyliin, kuten CD4. Tällainen käyttäytyminen on tyypillistä saturoituvalla (kapasiteetiltaan rajallisella) eliminaatiokinetiikalle.

Erityispopulasryhmät

Ibalitsumabin farmakokinetiikasta tehtiin populaatiofarmakokineettinen analyysi valikoitujen kovariaattien (ikä, kehon paino, sukupuoli, lähtötilanteen CD4⁺-solumäärä) mahdollisten vaikutusten tutkimiseksi. Tulokset viittaavat siihen, että ibalitsumabipitoisuus pienenee kehon painon suuretessa. Painoalue oli hyvin kapea populaatiofarmakokineettisessä mallissa eikä kehon painon vaikutusta voida arvioida tarkkaan. On kuitenkin epätodennäköistä, että painolla olisi vaikutusta virologiseen vasteeseen eikä painovaikutus edellytä annoksen muuttamista.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia ibalitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa. Munuaisten vajaatoiminnalla ei odoteta olevan vaikutusta ibalitsumabin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia ibalitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa. Maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan vaikutusta ibalitsumabin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Ibalitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu pediatrisilla potilailla.

Ääkkäät potilaat

Ibalitsumabin farmakokinetiikasta geriatrisilla potilailla (≥ 65-vuotiailla) on vain vähän tietoa (n = 5). Tulokset ovat samankaltaisia aikuisväestön kanssa (≥ 18–65-vuotiaat). Lopullisia johtopäätöksiä ei voida kuitenkaan tehdä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro- ja *in vivo* -turvallisuusarviointeja koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Makakiapinoilla tehtiin pre- ja postnataalista kehitystä koskeva tutkimus. Ibalitsumabia annettiin tiineinä oleville naaraille 110 mg/kg viikkoannoksella 20.–22. tiineyspäivästä synnytykseen asti (noin 22 annosta/eläin). Tämä annos annettiin, koska se on vähintään 10-kertainen arvioituun vapaaseen kliiniseen AUC- ja C_{max}-arvoon nähden kahden viikon välein annetulla 800 mg:n annoksella. Tiineet apinat ja heidän jälkeläisensä sietivät ibalitsumabia yleensä hyvin synnytyksen jälkeen 180 ± 2 päivän ajan arvioituna. Ibalitsumabiin liittyviä haittavaikutuksia (emolle, sikiölle tai vastasyntyneelle) ei

esiintynyt annoksella 110 mg/kg (haittavaikutukseton annostaso, NOAEL). Hoidettujen vastasyntyneiden naaraiden CD4+-solumäärä kuitenkin pieneni tilapäisesti BD14-91:stä kontrolliin verrattuna, mutta muita vaikutuksia vastasyntyneiden immunokompetenssiin ei ollut. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ihmisten raskauteen ja imetykseen ei tunneta. Tämän tutkimuksen olosuhteissa haittavaikutukseton annostaso (NOAEL) kehitysvaikutuksille oli 110 mg/kg.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus

Genoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Histidiini
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

5 vuotta

Laimennettu liuos

Jos laimennettua ibalitsumabiliuosta ei käytetä välittömästi, säilytä sitä alle 25 °C:ssa enintään 4 tuntia tai jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 24 tuntia. Jos laimennettua ibalitsumabiliuosta on säilytetty kylmässä, anna sen seistä huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) vähintään 30 minuuttia mutta enintään 4 tuntia ennen antoa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C–8 °C).

Ei saa jäättyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2 ml:n injektio pullo (tyypin I boorisilikaattilasiasia), joka on suljettu tulpalla (butyylikumia) ja alumiinisuojakorkilla.

Pakkauksessa on 2 injektio pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Laimentamatonta ibalitsumabia sisältävät injektiopullot tai laimennettua ibalitsumabia sisältävät infuusiopussit on hävitettävä, jos liuos on sameaa, siinä on huomattava värimuutos tai jos siinä on vierashiukkasia.

Ibalitsumabi annetaan laskimoon (i.v.) sen jälkeen, kun asianmukainen määrä injektiopulloja on laimennettu 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Ks. jäljempänä olevasta taulukosta 4, mikä on sekä 2 000 mg:n latausannoksen että 800 mg:n ylläpitoannosten valmisteluun tarvittava asianmukainen määrä injektiopulloja.

Taulukko 4. Suositeltu ibalitsumabiannos ja injektiopullojen määrän antokertaa kohti

Ibalitsumabiannos	Ibalitsumabi-injektiopullot (pullosta vedettävä kokonaistilavuus)
2 000 mg:n latausannos	10 injektiopulloa (13,3 ml)
800 mg:n ylläpitoannos	4 injektiopulloa (5,32 ml)

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava seuraavasti ibalitsumabi-infuusio-konsentraatti, liuosta varten aseptista tekniikkaa käyttäen:

- Poista repäisykorkki injektiopullosta ja pyyhi alkoholipyyhkeellä.
- Työnnä steriili ruiskun neula injektiopulloon tulpan keskeltä ja vedä 1,33 ml kustakin injektiopullosta (HUOMAA: pieni määrä liuosta saattaa jäädä injektiopulloon, hävitä käyttämätön liuos) ja siirrä infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Ibalitsumabi-infuusioliuoksen valmisteluun ei saa käyttää muita i.v.-laimentimia.
- Laimennettu ibalitsumabiliuos on käytettävä välittömästi.
- Hävitä osittain käytetyt tai tyhjät ibalitsumabi-injektiopullot ja käyttämätön laimennettu ibalitsumabiliuos paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1359/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. syyskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. **BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. **TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. **MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus. (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EC 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja toimenpiteet myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p data-bbox="204 421 981 454">Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES):</p> <p data-bbox="204 495 1246 674">Selvittääkseen tarkemmin ibalitsumabin tehoa yhdistelmähoitona muiden retroviruslääkkeiden kanssa monilääkeresistentin HIV-1-tartunnan hoitoon aikuisilla, joille ei ole muutoin mahdollista rakentaa suppressiivista viruslääkehoitoa, myyntiluvan haltijan on tehtävä tutkimus valmisterekisterin tietojen pohjalta ja toimitettava sen tulokset. Tämä tutkimus on tehtävä sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti.</p>	<p data-bbox="1279 450 1457 551">Loppuraportin toimitus: 31.10.2026</p>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (sisältää kaksi 200 mg:n injektiopulloa)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trogarzo 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ibalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg ibalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarooosi
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Histidiini
Kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Kertakäyttöinen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1359/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Trogarzo 200 mg steriili konsentraatti
ibalitsumabi
IV

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Trogarzo 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten ibalitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Trogarzo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Trogarzo-valmistetta
3. Miten Trogarzo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trogarzo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Trogarzo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Trogarzo on

Trogarzo-valmisteen vaikuttava aine on ibalitsumabi. Tämä on proteiinityyppi, jota kutsutaan ”monoklonaaliseksi vasta-aineeksi” ja joka voi kiinnittyä tiettyyn kohteeseen elimistössä. Se kuuluu retroviruslääkkeiden lääkeryhmään.

Mihin Trogarzo-valmistetta käytetään

Trogarzo-valmistetta käytetään aikuisille sellaisen HIV-tartunnan hoitoon, johon useat aiemmin annetut HIV-hoidot eivät ole tehonneet.

Lääkäri on määrännyt sinulle Trogarzo-valmistetta, jotta HIV-tartuntasi saadaan pidettyä hallinnassa.

Trogarzo-valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Sitä käytetään yhdessä retroviruslääkkeiksi kutsuttujen HIV-lääkkeiden kanssa.

Miten Trogarzo vaikuttaa

HI-virus tartuttaa veressäsi olevat ”CD4-solut” eli ”T-solut”. Trogarzo kiinnittyy CD4-reseptoriin ja estää HI-virusta pääsemästä verisoluihin ja tartuttamasta niitä. Tämä vähentää virusten määrää elimistössäsi ja pitää niiden määrän alhaisena. Tämä auttaa elimistöäsi suurentamaan veren CD4-solumäärää. CD4-solut ovat tärkeitä valkosoluja, jotka auttavat elimistöä torjumaan tartuntoja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Trogarzo-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Trogarzo-valmistetta

- jos olet allerginen ibalitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Trogarzo-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Tarkkaile hättävää vaikutuksia

Trogarzo voi aiheuttaa vakavia hättävää vaikutuksia, joista sinun on kerrottava lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi. Näihin kuuluvat:

- **uuden tartunnan oireet** ("elpyvän immunitettiin tulehdusoireyhtymä").

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos saat jotain edellä mainituista (ks. lisätiedot kohdasta 4 "Vakavat hättävää vaikutukset").

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska Trogarzo-valmistetta ei ole tutkittu tällä ikäryhmällä.

Muut lääkevalmisteet ja Trogarzo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Jos voit tulla raskaaksi Trogarzo-valmistetta käyttäessäsi, sinun täytyy käyttää luotettavaa estemenetelmään perustuvaa ehkäisyä (esimerkiksi kondomia) muiden ehkäisymenetelmien, kuten ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (esimerkiksi kapselien tai injektion), kanssa raskauden ehkäisemiseksi.

Imetys

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Ei tiedetä, erittyykö Trogarzo rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita sen jälkeen, kun olet saanut Trogarzo-valmistetta, jos olosi ei ole riittävän hyvä. Päänsärky, huimaus, huonovointisuus (pahoinvointi) tai väsymys ovat Trogarzo-valmisteen yleisiä hättävää vaikutuksia, ja ne voivat vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

Trogarzo-valmisteen natriumpitoisuus on alhainen

Trogarzo sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) jokaisessa annoksessa eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten Trogarzo-valmistetta annetaan

Trogarzo annetaan kokoneen lääkärin tai sairaanhoitajan valvonnassa.

Trogarzo-valmistetta käytetään yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa.

Kuinka paljon Trogarzo-valmistetta annetaan

Suositteltu Trogarzo-annos on:

- yksi 2 000 mg:n annos ensimmäisellä kerralla,
- jonka jälkeen annetaan 800 mg:n ylläpitoannos kahden viikon välein.

Ennen käyttöä Trogarzo lisätään tippapussiin (infuusiopussiin), joka sisältää natriumkloridiliuosta (keittosuolaliuosta).

Vaadittuun annokseen tarvitaan useampi kuin yksi Trogarzo-injektiopullo.

Miten Trogarzo-valmistetta annetaan

Tippa (infuusio) annetaan laskimoon 15–30 minuutin aikana. Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sinua Trogarzo-infuusion aikana ja jonkin aikaa infuusion jälkeen.

Jos Trogarzo-annos jää väliin

- On hyvin tärkeää, että saat Trogarzo-valmistetta kahden viikon välein niin kuin lääkäri on määrännyt.
- Älä muuta Trogarzo-infusioiden tai muiden retroviruslääkkeiden antoaikataulua keskustelematta ensin lääkärin kanssa.
- Jos käynti jää väliin, ota välittömästi yhteys lääkäriin seuraavan annoksen järjestämiseksi.

Jos lopetat Trogarzo-valmisteen käytön

Jatka Trogarzo-infusioita, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan. Jos lopetat ja hoidossasi on tauko, HIV-virusmäärä veressäsi saattaa alkaa suureta. Tämä on epätodennäköisempää, jos saat Trogarzo-valmistetta säännöllisesti ilman hoitotaukoja.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Uuden tartunnan oireita, muutoksia immuunijärjestelmässä, voi ilmetä, kun alat käyttää uusia HIV-lääkkeitä. Immuunijärjestelmäsi voi vahvistua ja alkaa torjumaan tartuntoja, jotka ovat piilleet elimistössäsi kauan aikaa (tätä kutsutaan ”elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymäksi”). Tarkkaile uusia tartunnan oireita Trogarzo-valmisteen saamisen jälkeen; nämä voivat olla erilaisia eri henkilöillä piilleen tartunnan tyyppin mukaan, mutta niitä voivat olla kuume, päänsärky, hengitysvaikeudet, vatsakipu, yskä ja rauhasen turpoaminen (kyhmyjä ja kuhmuja vartalossa, kaulassa, kainalossa tai nivusessa).
- Allerginen reaktio (yliherkkyys).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä):

- ihottuma
- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu
- heitehuimaus
- päänsärky
- väsymys
- kuiva iho
- dermatiitti – ihottumatyyppi, jossa iho on kuiva ja kutiava
- käsien, jalkojen ja säärien kipu ja tunnottomuus.

Melko harvinaiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta):

- vapina

- huimauksen tai pyöräytyksen tunne noustessa seisomaan
- suun kuivuminen
- kuumeitus
- näppylät tai turvotus
- ihon kutiaminen tai ihovaurio
- mustelmat
- poikkeava sydämensyke
- korkea verenpaine tai verenpaineen muutokset tiheään

Havaittu tutkimuksissa:

- sydänsähkökäyrän (EKG) poikkeavat tulokset.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Trogarzo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trogarzo sisältää

- Vaikuttava aine on ibalitsumabi.
- Yksi injektiopullo sisältää 200 mg ibalitsumabia 1,33 ml:ssa liuosta.
- Muut apuaineet ovat sakkaroosi, natriumkloridi (ks. kohta 2 "Trogarzo-valmisteen natriumpitoisuus on alhainen"), polysorbaatti 80, histidiini, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Trogarzo on väritön tai hieman kellertävä, kirkas tai hieman samea infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti), jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Pakkauskoko on kaksi lasista injektiopulloa koteloä kohti.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Theratechnologies Europe Limited

4th Floor, 2 Hume Street, Dublin 2, D02 DV24, Irlanti
Puh: 00800 08250830
Puh: +49 (0) 30 3119 6151
medinfo.eu@theratech.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Antotapa

Laskimonsisäinen käyttö

Laimennetun ibalitsumabiliuoksen antaa terveydenhuollon ammattilainen.

Ibalitsumabi annetaan laskimoinfuusiona. Ibalitsumabia ei saa antaa laskimoon nopeina infuusioina eikä boluksina.

Ensimmäisen infuusion (latausannoksen) keston on oltava vähintään 30 minuuttia. Jos infuusioon liittyviä haittavaikutuksia ei esiinny, seuraavien infuusioiden (ylläpitoannosten) kesto voidaan lyhentää vähintään 15 minuuttiin.

Kun infuusio on päättynyt, huuhto infuusioletku 30 ml:lla 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä.

Kaikkia potilaita, joille ibalitsumabia annetaan, on tarkkailtava lääkettä annettaessa sekä tunnin ajan sen antamisen jälkeen ainakin ensimmäisen infuusion yhteydessä. Jos potilas saa reaktion, infuusion antaminen on lopetettava ja annettava asianmukaista lääkinnällistä hoitoa. Estolääkitys ei ole perusteltua ennen kutakin infuusiota. Jos potilaalle ei tule infuusiosta haittavaikutusta, infuusion jälkeisen tarkkailun kesto voi lyhentää 15 minuuttiin.

Ibalitsumabin laimennusohjeet ennen käyttöä

Ibalitsumabi annetaan laskimoon (i.v.) sen jälkeen, kun asianmukainen määrä injektio-pulloja on laimennettu 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Ks. jäljempänä olevasta taulukosta, mikä on sekä 2 000 mg:n latausannoksen että 800 mg:n ylläpitoannosten valmisteluun tarvittava asianmukainen määrä injektio-pulloja.

Suosittelut ibalitsumabiannos ja injektio-pullojen määrän antokertaa kohti

Ibalitsumabiannos	Ibalitsumabi-injektio-pullot (pullosta vedettävä kokonaistilavuus)
2 000 mg:n latausannos	10 injektio-pulloa (13,3 ml)
800 mg:n ylläpitoannos	4 injektio-pulloa (5,32 ml)

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava seuraavasti ibalitsumabi-infuusiokonsentraatti, liuosta varten aseptista tekniikkaa käyttäen:

- Poista repäisykorkki injektio-pullosta ja pyyhi alkoholipyyhkeellä.
- Työnnä steriili ruiskun neula injektio-pulloon tulpan keskeltä ja vedä 1,33 ml kustakin injektio-pullosta (HUOMAA: pieni määrä liuosta saattaa jäädä injektio-pulloon, hävitä)

käyttämätön liuos) ja siirrä infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Ibalitsumabi-infuusioliuoksen valmisteluun ei saa käyttää muita i.v.-laimentimia.

- Laimennettu ibalitsumabiliuos on käytettävä välittömästi.
- Hävitä osittain käytetyt tai tyhjät ibalitsumabi-injektiopullot ja käyttämätön laimennettu ibalitsumabiliuos paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Laimentamatonta ibalitsumabia sisältävät injektiopullot tai laimennettua ibalitsumabia sisältävät infuusiopussit on hävitettävä, jos liuos on sameaa, siinä on huomattava värimuutos tai jos siinä on vierashiukkasia.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa