

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TEPEZZA 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg тепротумумаб (teprotumumab). Тепротумумаб е изцяло човешко IgG1 моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчници на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

Реконституираният разтвор съдържа 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) тепротумумаб.

Помощно вещество с известно действие

Това лекарство съдържа 1,05 mg полисорбат 20 във всеки 10,5 ml реконституиран обем.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

TEPEZZA е показан при възрастни за лечение на умерена до тежка тиреоид-асоциирана офталмопатия (ТАО).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в диагностицирането и лечението на тиреоид-асоциирана офталмопатия. Лекарственият продукт трябва да се прилага от медицински специалист и под наблюдението на лекар с достъп до подходящо медицинско оборудване за лечение на реакции, свързани с инфузията.

Дозировка

Дозата е базирана на действителното телесно тегло на пациента. Препоръчителната доза е 10 mg/kg телесно тегло за първоначалната доза, последвани от 20 mg/kg телесно тегло за 7 допълнителни дози, приложени веднъж на всеки три седмици като интравенозна инфузия.

За първите 2 инфузии разределеният разтвор се прилага като интравенозна инфузия в продължение на най-малко 90 минути. Ако се понасят добре, инфузии 3 до 8 могат да се приложат в продължение на 60 минути на всеки три седмици (вж. „Начин на приложение“).

Очаква се постигане на клиничен отговор с 8 дози на лечение. Не трябва да се прилагат допълнителни дози, ако не се постигне отговор с тази схема.

Препоръчителна премедикация

При пациентите, които получат незабавни реакции на свръхчувствителност или реакции, свързани с инфузията, по време на първите две инфузии на тепротумумаб, се препоръчва премедикация с антихистамини, антипиретици, кортикостероиди и/или прилагане на всички следващи инфузии с по-ниска скорост на вливане (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

По принцип не се очаква бъбречното увреждане да има значим ефект върху фармакокинетиката на моноклоналните антитела. Поради това не се счита за необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

По принцип не се очаква чернодробното увреждане да има значим ефект върху фармакокинетиката на моноклоналните антитела. Поради това не се счита за необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Тепротумумаб не трябва да се използва при деца от раждането до юношеска възраст, преди растежът да завърши, поради съображения, свързани с безопасността, свързани с потенциално намаляване на костната маса и понижено наддаването на теглото (вж. точка 5.3).

Безопасността и ефикасността на тепротумумаб при юноши, чийто растеж е завършил до по-малко от 18 години, не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

- Този лекарствен продукт трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага струйно венозно или като болус.
- Преди инфузията:
 - прахът трябва да се реконституира с вода за инжекции.
 - Реконституираният разтвор трябва да се разрежи допълнително с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- ТЕРЕZZA не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
- За първите 2 инфузии разреженият разтвор трябва да се приложи интравенозно в продължение на най-малко 90 минути. Ако се понасят добре, минималното време за следващите инфузии може да се намали до 60 минути.
- Ако 60-минутната инфузия не се понася добре, минималното време за следващите инфузии трябва да остане 90 минути, скоростта на вливане трябва да се намали и се препоръчва премедикация при следващите инфузии.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инфузията

Тепротумумаб може да причини реакции, свързани с инфузията. Съобщава се за реакции, свързани с инфузията, при приблизително 4% от пациентите, лекувани с тепротумумаб (вж. точка 4.8).

Реакции, свързани с инфузията, може да възникнат по време на всяка инфузия или в рамките на 90 минути след инфузия. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно по време на инфузията и за 90 минути след завършване на инфузията.

След периода на проследяване пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекаря си при поява на симптоми на реакции, свързани с инфузията, включително преходна хипертония, усещане за горещина, тахикардия, диспнея, главоболие, коремна болка, мускулна болка, палпитации, обрив, тактилни халюцинации, сънна парализа, назална конгестия, уртикария или диария.

Въз основа на тежестта на реакциите, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прекъсне или прекрати и трябва да се започне подходящо лечение. При пациентите, които получат реакция, свързана с инфузията, трябва да се обмисли премедикация с антихистамини, антипиретици, кортикостероиди и/или прилагане на всички следващи инфузии с по-ниска скорост на вливане.

Увреждане на слуха

Тепротумумаб може да предизвика тежко увреждане на слуха, включително загуба на слуха, която в някои случаи може да е трайна. Събития, свързани с увреждане на слуха, включително загуба на слух (съобщени като глухота, невросензорен хипоакузис, едностранна глухота, нарушена функция на евстасиевата тръба, отворена евстасиева тръба, хиперакузис, хипоакузис, автофония и тинитус и нарушение на тъпанчевата мембрана) са наблюдавани в клинични изпитвания (13,8%) и при постмаркетинговия опит при тепротумумаб (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават своевременно на своя лекар симптоми на променен слух.

При пациентите със съществуващо увреждане на слуха може да се появят симптоми на влошаване на увреждането на слуха по време на или след завършване на лечението с тепротумумаб. При тези пациенти трябва да се обмисли съотношението полза/риск.

Слухът на пациентите трябва да се оцени с използване на аудиометрия преди започване на лечението (първата инфузия), по време на лечението (около третата или четвъртата инфузия) и след завършване на лечението с тепротумумаб. Ако пациентът получи субективни промени в слуха по време на лечението, се препоръчват допълнителни аудиометрични оценки според необходимостта. Препоръчва се проследяване за промени в слуха при всички пациенти за период от 6 месеца след завършване на лечението. Възможно е да е необходимо

продължително проследяване при пациенти, при които се наблюдават промени в слуха, по преценка на лекуващия лекар.

Настоятелно се препоръчва да се обмисли прекратяване на тепротумумаб при пациенти, които получат загуба на слуха, която изисква интервенция, ограничава възможността им да се грижат сами за себе си или се счита за значителна.

Съпътстващи терапии

Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на тепротумумаб при пациенти, които получават съпътстващи терапии, за които е известно, че предизвикват ототоксичност (напр. аминогликозиди, ванкомицин, химиотерапевтични лекарствени продукти, съдържащи платина, бримкови диуретици) поради потенциалния риск от адитивни ефекти върху увреждането на слуха.

Не е идентифицирано взаимодействие между тепротумумаб и лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват мускулни спазми (напр. антиуреидни лекарства, флуорохинолони, статини) (вж. точка 4.5).

Хипергликемия

При пациенти, лекувани с тепротумумаб, може да се наблюдава хипергликемия. Събитията, свързани с хипергликемия, включват повишена глюкоза в кръвта, захарен диабет, нарушен глюкозен толеранс и повишен гликиран хемоглобин. В двойнослепи проучвания на ТАО 13,2% от пациентите (80% от които са със съществуващ предиабет или съществуващ захарен диабет) получават хипергликемия или събития, свързани с хипергликемия. При един пациент се наблюдава диабетна кетоацидоза. В постмаркетингови условия са наблюдавани и случаи на състояние на хиперосмоларна хипергликемия при пациенти с предиабет и диабет (вж. точка 4.8).

Хипергликемия и свързаните събития трябва да се лекуват с лекарствени продукти за гликемичен контрол, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат оценени за повишена глюкоза в кръвта и симптоми на хипергликемия преди инфузията и трябва да се проследяват, докато получават лечение с тепротумумаб. Пациентите с хипергликемия или със съществуващ диабет трябва да получават подходящо гликемично лечение преди и докато получават тепротумумаб (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на глюкозата в кръвта за 6 месеца след завършване на лечението с тепротумумаб.

Обостряне на съществуващо възпалително заболяване на червата (inflammatory bowel disease, IBD)

Тепротумумаб може да предизвика обостряне на съществуващо възпалително заболяване на червата (IBD). Пациентите с IBD трябва да се проследяват за пристъпи на заболяването. При подозрения за обостряне на IBD трябва да се обмисли прекратяване на лечението. Пациентите със съществуващо възпалително заболяване на червата са изключени от клиничните проучвания (вж. точка 4.8).

Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и за най-малко 6 месеца след прилагането на тепротумумаб (вж. точка 4.6).

Допълнителни предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат тютюнопушенето и да избягват звуци с висок интензитет по време на лечението с тепротумумаб. Освен това кръвното налягане трябва да се контролира по подходящ начин преди и по време на приема на тепротумумаб.

Обучителни материали

Всички лекари, които възнамеряват да предписват TEPEZZA, трябва да се уверят, че са получили и са се запознали с обучителните материали за медицински специалисти. Те трябва да обсъдят свързаните с този лекарствен продукт ползи и рискове с пациентите и да им предоставят ръководството за пациента. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако по време на лечението получат признаци или симптоми на увреждане на слуха. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и трябва незабавно да се свържат със своя лекуващ лекар, ако забременеят.

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 1,05 mg полисорбат 20 във всеки 10,5 ml реконституиран обем. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Тъй като тепротумумаб се елиминира от циркулацията чрез протеолитичен катаболизъм, не се очакват метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (методи, които водят до по-малко от 1% честота на бременност) преди започване, по време на лечението и за 6 месеца след последното приложение на тепротумумаб.

Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на тепротумумаб при бременни жени.

Проучванията при животни показват токсичност за развитието (вж. точка 5.3).

Въз основа на механизма на действие инхибирането на рецептор на инсулиноподобен растежен фактор-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1R) и тератогенните ефекти, наблюдавани в проучвания на развитието при животни, тепротумумаб може да предизвика вродени малформации, като забавяне на растежа на плода и аномалии при развитието, когато се прилага по време на бременността (вж. точка 5.3). Поради това, TEPEZZA е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Ако пациентката забременее, докато получава TEPEZZA, терапията трябва да се прекрати и пациентката трябва да бъде посъветвана относно потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали тепротумумаб се екскретира в кърмата. Тепротумумаб индуцира токсичност за развитието при животни (вж. точка 5.3). Поради това, като предпазна мярка тепротумумаб не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на тепротумумаб върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не сочат преки или непреки вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3). При участничките с детероден потенциал се съобщава за менструални нарушения (аменорея, дисменорея, тежко менструално кървене, хипоменорея, нередовна менструация) по време на клинични изпитвания (вж. точка 4.8).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TEREZZA повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за умора и главоболие при употребата на тепротумумаб (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са мускулни спазми (27,6%), диария (14,5%), алопеция (13,2%), хипергликемия (13,2%), умора (12,5%), гадене (10,5%) и главоболие (10,5%).

Най-важните сериозни нежелани реакции, които се съобщават, са диабетна кетоацидоза (0,7%), проводна глухота (0,7%), глухота (1,3%), едностранна глухота (0,7%), диария (0,7%), реакция, свързана с инфузията (0,7%), захарен диабет (2,6%) и възпалително заболяване на червата (0,7%) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 по-долу са изброени нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания и получени от спонтанни съобщения. Честотите на нежеланите реакции са базирани на 4 плацебо-контролирани проучвания с 285 пациенти (тепротумумаб = 152 пациенти; плацебо = 133 пациенти). Пациентите са с експозиция на тепротумумаб с медиана 148 дни. Честотите на нежеланите реакции от клинични проучвания са базирани на честотите на нежелани реакции по каквато и да е причина, като част на събитията на нежелана реакция може да се дължат на други причини, различни от лекарствения продукт, като заболяване, други лечения или несвързани причини.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Честотите са определени съгласно следните конвенции: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в намаляващ ред на тежестта.

Таблица 1. Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести ($> 1/10$)	Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($> 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($> 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота/от наличните данни не може да бъде направена оценка
Инфекции и инфестации		COVID-19			

Системо- органен клас по MedDRA	Много чести (> 1/10)	Чести (> 1/100 до < 1/10)	Нечести (> 1/1 000 до < 1/100)	Редки (> 1/10 000 до < 1/1 000)	С неизвестна честота/от наличните данни не може да бъде направена оценка
Нарушения на метаболизма и храненето		Захарен диабет ¹ , Хипергликемия ¹ , Повишена глюкоза в кръвта ¹ , Повишен гликиран хемоглобин ¹ , Нарушен глюкозен толеранс ¹	Диабетна кетацидоза ¹		Хиперосмоларно хипергликемично състояние ^{1,2}
Нарушения на нервната система	Главоболие	Дисгеузия			
Нарушения на ухото и лабиринта		Глухота, Хипоакузис, Невросензорен хипоакузис, Автофония, Нарушена функция на евстахиевата тръба, Отворена евстахиева тръба, Дискомфорт в ухото, Тинитус	Проводна глухота, Едностранна глухота, Хиперакузис, Нарушение на тъпанчевата мембрана		
Стомашно- чревни нарушения	Диария, Гадене		Възпалителн о заболяване на червата ¹		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Суха кожа, Нарушения на нокътното ложе, Промяна на цвета на ноктите, Онихоклаза, Мадароза	Враснал нокът		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми				
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Аменорея, Хипоменорея, Дисменорея, Нередовна менструация, Обилно менструално кръвене			

Системо- органичен клас по MedDRA	Много чести (> 1/10)	Чести (> 1/100 до < 1/10)	Нечести (> 1/1 000 до < 1/100)	Редки (> 1/10 000 до < 1/1 000)	С неизвестна честота/от наличните данни не може да бъде направена оценка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора				
Изследвания		Понижаване на теглото			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с инфузията ¹			

¹ Вижте по-долу описанието на избрани нежелани реакции

² Наблюдавани при постмаркетинговия опит – честотата не може да бъде изчислена от наличните данни

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани при 3,9% от пациентите, лекувани с тепротумумаб, като всичките са леки или умерени по интензитет и преходни и се овладяват успешно с антихистамини и/или кортикостероиди, ако е необходимо. Вижте точки 4.2 и 4.4 относно действията, които да се предприемат в случай на реакции, свързани с инфузията.

Увреждане на слуха

В клинични проучвания нарушение на слуха включва загуба на слуха [хипоакузис (5,3%), тинитус (3,3%), глухота (1,3%), невросензорен хипоакузис (1,3%) и едностранна глухота (0,7%), нарушена функция на евстасиевата тръба (1,3%), отворена евстасиева тръба (1,3%), автофония (1,3%), хиперакузис (0,7%) и нарушение на тъпанчевата мембрана (0,7%)]. Един пациент (0,7%) със съществуващо нарушение на слуха съобщава за събитие на невросензорен хипоакузис, което води до прекратяване на тепротумумаб. В допълнение, един пациент (0,7%) със съществуващо нарушение на слуха съобщава за сериозно събитие на проводна глухота, което също води до прекратяване на тепротумумаб. За клиничното лечение на нарушението на слуха вижте точка 4.4.

Хипергликемия

В клинични проучвания хипергликемията (5,3%) и събитията, свързани с хипергликемия, включително повишена глюкоза в кръвта (3,3%), захарен диабет (2,6%), нарушен глюкозен толеранс (1,3%), повишен гликиран хемоглобин (2,0%), са леки или умерени по тежест и се овладяват според необходимостта, с лечения за гликемичен контрол. Съобщава се за едно събитие на диабетна кетоацидоза (0,7%) при пациент, получил единична доза тепротумумаб. Получени са съобщения за постмаркетингови случаи на хиперосмоларно хипергликемично състояние. Всички събития на захарен диабет, диабетна кетоацидоза и хиперосмоларно хипергликемично състояние се наблюдават при пациенти със съществуващ диабет или съществуващ предиабет и други съпътстващи заболявания. При пациентите с диабет или предиабет на изходното ниво може да се наблюдават по-големи хипергликемични колебания, тъй като инсулинът и IGF-1 рецепторите са хомоложни и споделят низходящи сигнални пътища. Препоръки за овладяването на хипергликемия са предоставени в точка 4.4.

Възпалително заболяване на червата (IBD)

В проучването TED01RV при участниците, лекувани с тепротумумаб, които са със съществуващо IBD, се наблюдава тежка диария. Тази сериозна нежелана реакция (0,7%) води до прекратяване на лечението, вижте точка 4.4.

Алоpecia и мадароза

В клинични проучвания при 13,2% от пациентите, лекувани с тепротумумаб, се наблюдава алоpecia, а при 2,0% – мадароза. Повечето случаи са леки. Пациентите може да получат неовладян косопад след завършване на лечението с тепротумумаб.

Мускулни спазми

В клинични проучвания мускулни спазми са най-често съобщаваните нежелани събития, които се наблюдават при 27,6% от пациентите. Някои събития се появяват след повече от 4 месеца след последната инфузия и продължават повече от 3 месеца. Повечето от събитията са леки, преходни, отзвучават самостоятелно и се овладяват без необходимост от прекъсване на лечението с тепротумумаб.

Онихоклаза

В клинични проучвания онихоклаза се съобщава при 2,0% от пациентите и някои от тези събития продължават повече от 3 месеца.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране на тепротумумаб. Лечението се състои от прекратяване на лекарствения продукт и подкрепяща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG13

Механизъм на действие

Механизмът на действие на тепротумумаб при пациенти с ТАО не е напълно охарактеризиран. Тепротумумаб се свързва с IGF-1R и блокира неговото активиране и сигнализиране.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на тепротумумаб е оценена при 287 пациенти с тиреоид-асоцирана офталмопатия при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J и HZNP-TEP-403).

Във всички проучвания пациентите получават тепротумумаб като първоначална интравенозна инфузия на 10 mg/kg, последвана от инфузии на 20 mg/kg на всеки 3 седмици за общо 8 инфузии.

Пациентите са с нормална тиреоидна функция или са с нива на тироксина и свободния трийодотиронин с по-малко от 50% над нормалните граници или под нормалните граници. Пациентите с оптична невропатия са изключени.

Пациентите, които са получили имunosупресивни терапии (включително ритуксимаб, тоцилизумаб или друго нестероидно имunosупресивно средство в рамките на 3 месеца преди скрининга), както и тези, които са използвали перорални или интравенозни стероиди в рамките на 4 седмици преди скрининга, не са включени в проучванията. В допълнение на това, пациентите с орбитално облъчване или каквото и да е хирургично лечение за тиреоид-асоциирана офталмопатия също са изключени от проучванията.

Активна тиреоид-асоциирана офталмопатия

В проучвания TED01RV, OPTIC и OPTIC-J са включени 225 пациенти на и над 18 години с тиреоид-асоциирана офталмопатия (111 рандомизирани на тепротумумаб и 114 – на плацебо).

Пациентите с активна тиреоид-асоциирана офталмопатия са със средно време от диагнозата на ТАО 5,74 месеца, средна проптоза на изследваното око 22,52 mm и среден скор на клинична активност (Clinical Activity Score, CAS) за изследваното око 5,0.

Демографските и болестните характеристики на изходното ниво на популацията на клинични проучвания TED01RV, OPTIC и OPTIC-J са: медиана на възрастта 52,0 години (диапазон: 20 до 79); 14,2% пациенти на или над 65 години; 72,4% жени; 76,0% непушачи.

Първичната крайна точка в проучването фаза II TED01RV е дял участници с общ отговор, дефиниран като дял участници с ≥ 2 пункта намаление на CAS и ≥ 2 mm редукция на проптоза от изходното ниво на изследваното око, при условие че няма съответстващо влошаване (≥ 2 пункта повишение на CAS или ≥ 2 mm повишение на проптоза в другото око) на седмица 24.

Резултатите за ефикасност от проучване TED01RV са обобщени в таблица 2.

Таблица 2. Преглед на параметрите за ефикасност в проучване TED01RV на седмица 24 (ITT популация)

	Тепротумумаб (N = 42)	Плацебо (N = 45)	Разлика в лечението (95% CI)	p-стойност
Първична крайна точка				
Дял участници с общ отговор, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Вторични крайни точки^b				
Проптоза в проучването (mm), LS средна стойност	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS в изследваното око, LS средна стойност	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Промяна от изходното ниво на GO-QoL зрителна функция, LS средна стойност	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = скор за клинична активност; CI = доверителен интервал; ITT = намерение за лечение; GO-QoL = Качество на живот при офталмопатия на Graves; LS = най-малки квадрати

Забележка: представените резултати са тези за изследваното око за дял участници с общ отговор и промяна в сравнение с изходното ниво относно проптоза.

^a p-стойността е получена от логистичен регресионен модел с лечение и статус по отношение на тютюнопушене като коварианти. Съотношението на шансовете на тепротумумаб спрямо плацебо е 8,86 (95% CI [3,29; 23,83]).

^b За вторичните крайни точки резултатите от анализа са получени от смесен модел за многократни измервания (mixed model for repeated measures, MMRM) с неструктурирана ковариационна матрица с използване на лечение, статус относно тютюнопушене, стойност на изходното ниво, визита, лечение по визита и визита по взаимодействие

на стойността на изходното ниво като фиксирани ефекти. Промяната от стойност на изходното ниво нула е приписана при първата визита на изходното ниво при пациентите без оценка след изходното ниво.
Забележка: за анализа на променливите на GO-QoL, трансформиранят скор е сумата на скорите от отделните въпроси в скала от 0 (най-лошо здраве) до 100 (най-добро здраве).

След 48 седмици без получаване на лечение 14 от 29 от участниците с отговор относно проптоза (48,3%) в групата на тепротумумаб поддържат статута си на участници с отговор, а при 11 от 29 (37,9%) се наблюдава рецидив. Рецидивът се дефинира като увеличаване на проптоза ≥ 2 mm от седмица 24 в изследваното око.

Първичната крайна точка в проучванията фаза III OPTIC и OPTIC-J е делът на участниците с отговор по отношение на проптоза на седмица 24 (дефиниран като делът на пациентите с ≥ 2 mm редуция на проптоза от изходното ниво в изследваното око, без влошаване (увеличаване ≥ 2 mm) на проптоза в другото око).

Резултатите за ефикасността от проучванията OPTIC и OPTIC-J са обобщени съответно в таблици 3 и 4.

Таблица 3. Преглед на параметрите за ефикасност в проучване OPTIC на седмица 24 (ITT популация)

	Тепротумумаб (N = 41)	Плацебо (N = 42)	Разлика в лечението (95% CI)	p-стойност
Първична крайна точка				
Дял участници с отговор относно проптоза, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Вторични крайни точки				
Дял участници с общ отговор, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
Дял на участниците с отговор относно CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Промяна от изходното ниво относно проптоза (mm) до седмица 24, LS средна стойност	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Дял участници с отговор относно диплопия, % ^b	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Промяна от изходното ниво на GO-QoL зрителна функция, LS средна стойност	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	< 0,010 ^b
Промяна от изходното ниво на GO-QoL външен вид, LS средна стойност	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = скор за клинична активност; CI = доверителен интервал; GO-QoL = Качество на живот при офталмопатия на Graves; ITT = намерение за лечение; LS = най-малки квадрати

Забележка: представените резултати са тези за изследваното око за дела участници с отговор относно проптоза, дела участници с общ отговор, дела участници с отговор относно CAS и дела участници с отговор относно диплопия.

Дял участници с общ отговор = участниците с общ отговор са дефинирани като участници, постигнали ≥ 2 пункта намаление по CAS и ≥ 2 mm редуция на проптоза от изходното ниво, при условие че няма съответно влошаване (≥ 2 пункта/mm увеличение) по CAS или проптоза в другото око на седмица 24.

Дял участници с отговор по CAS = участниците с отговор по CAS са определени като участниците, постигащи намаление до CAS 0 или 1 на седмица 24.

Дял участници с отговор относно диплопия = участниците с отговор относно диплопия са определени като участниците, постигащи ≥ 1 степен намаление на диплопия в изследваното око без влошаване от най-малко една степен в другото око на седмица 24.

^a Тест на Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), стратифициран по статус относно употребата на тютюн (пушачи спрямо непушачи).

^b Резултатите, получени от анализа на смесен модел с многократни измервания (MMRM) с неструктурирана матрица на коварианти, включваща стойност на изходното ниво, статус относно употребата на тютюн, група на лечение, визита, визита по лечение и визита по взаимодействия на стойност на изходното ниво. Промяната от стойност на изходното ниво 0 е приписана при първата визита след изходното ниво при пациентите без каквато и да е оценка след изходното ниво.

^c Оценени въз основа само на участниците с диплопия на изходното ниво.

От 34 участници с отговор относно проптоза на седмица 24, при 10 (29,4%) се наблюдава рецидив по време на 48-седмичния период на проследяване без лечение. От 21 участници с извършени оценки на седмица 72, 19 (90,5%) запазват статута си на участници с отговор.

Таблица 4. Преглед на параметрите за ефикасност в проучване OPTIC-J на седмица 24 (ITT популация)

	Тепротумумаб (N = 27)	Плацебо (N = 27)	Разлика в лечението (95% CI)	p-стойност
Първична крайна точка				
Дял участници с отговор относно проптоза, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Вторични крайни точки				
Дял участници с общ отговор, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
Дял на участниците с отговор относно CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Промяна от изходното ниво относно проптоза, LS средна стойност	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = скор за клинична активност; CI = доверителен интервал; ITT = намерение за лечение; LS = най-малки квадрати

Забележка: представените резултати са тези за изследваното око за дела участници с отговор относно проптоза, дела участници с общ отговор, дела участници с отговор относно CAS.

Дял участници с общ отговор = участниците с общ отговор са дефинирани като участници, постигнали ≥ 2 пункта намаление по CAS и ≥ 2 mm редукция на проптоза от изходното ниво, при условие че няма съответно влошаване (≥ 2 пункта/mm увеличение) по CAS или проптоза в другото око на седмица 24.

Дял участници с отговор по CAS = участници с отговор по CAS са определени като участниците, постигащи намаление до CAS 0 или 1 на седмица 24.

^a p-стойността е изчислена от теста на Cochran–Mantel–Haenszel, коригиран за рандомизационен стратификационен фактор (статус относно употребата на тютюн).

^b p-стойността е от анализ на смесен модел с многократни измервания с неструктурирана матрица на вариация-ковариация, включително промяна от стойността на изходното ниво като зависима променлива и следните коварианти: изходна стойност, група на лечение, статус относно употребата на тютюн, визита, визита по лечение и визита по взаимодействия на стойността на изходното ниво.

Хронична тиреоид-асоциирана офталмопатия

В проучване фаза IV (HZNP-TEP-403) са включени 62 пациенти с хронична тиреоид-асоциирана офталмопатия (42 рандомизирани на тепротумумаб и 20 на плацебо). Пациентите с хронична тиреоид-асоциирана офталмопатия са със средно време от диагнозата на ТАО 5,18 години, средна проптоза на изследваното око 24,40 mm и среден CAS за изследваното око 0,4. Демографските и болестните характеристики на изходното ниво на популацията на проучването са: медиана на възрастта 49 години (диапазон: 18 до 75); 85,5% пациенти под 65 години, 14,5% пациенти на 65 или повече години; 80,6% жени и 87,1% непушачи.

Първичната крайна точка в проучването HZNP-TEP-403 е средната промяна от изходното ниво относно проптоза на седмица 24 в изследваното око. Първата вторична крайна точка е делът на участниците с отговор относно проптоза, определени като дял участници с ≥ 2 mm редукция на

проптоза на изходното ниво в изследваното око без влошаване (≥ 2 mm увеличаване) на проптоза в другото око на седмица 24.

Резултатите за ефикасност от проучване HZNP-TEP-403 са обобщени в таблица 5.

Таблица 5. Обзор на параметрите за ефикасност от проучване HZNP-TEP-403 на седмица 24 (ITT популация)

	Тепротумумаб (N = 42)	Плацебо (N = 20)	Разлика в лечението (95% CI)	р-стойност
Първична крайна точка				
Промяна от изходното ниво относно проптоза на седмица 24, LS средна стойност	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
Вторична крайна точка				
Дял участници с отговор относно проптоза, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Промяна от изходното ниво на GO-QoL зрителна функция, LS средна стойност	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

CI = доверителен интервал; GO-QoL = Качество на живот при офталмопатия на Graves; ITT = намерение за лечение; LS = най-малки квадрати

Забележка: за дяловете на участниците с отговор участник, пропуснал оценката на седмица 24, се счита за участник без отговор.

Забележка: представените резултати са тези за изследваното око за промяната от изходното ниво относно проптоза на седмица 24 и дела на участниците с отговор относно проптоза.

^a р-стойността е от анализ на смесен модел с многократни измервания с неструктурирана матрица на вариация-ковариация, включително промяна от стойността на изходното ниво като зависима променлива и следните коварианти: изходна стойност, група на лечение, визита, визита по лечение и визита по взаимодействия на стойността на изходното ниво.

^b р-стойността е от точен тест на Fisher. Плацебо е референтната група за анализа.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TEPZZA във всички подгрупи на педиатричната популация с тиреоид-асоциирана офталмопатия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Имуногенност

В рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (OPTIC), в което тепротумумаб е прилаган интравенозно за период от 24 седмици при участници с активно ТАО, 4,9% (2 от 41) участници са с положителен резултат за свързващи антилекарствени антитела при визитите след изходното ниво. ADA нямат явен ефект върху ефикасността, безопасността или фармакокинетиката.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на тепротумумаб е описана чрез двукомпартиментен популационен фармакокинетичен (ФК) модел. Въз основа на данни от 10 здрави доброволци (доза 1 500 mg) единична интравенозна и 176 пациенти с ТАО (първа инфузия при 10 mg/kg, последвана от 7 дози 20 mg/kg Q3W) тепротумумаб следва фармакокинетика, пропорционална на дозата. След препоръчителната схема на прилагане (първа инфузия на 10 mg/kg, последвано от 7 дози 20 mg/kg Q3W), средните ($\pm$ SD) изчислени стойности на AUC_{ss}, пикова C_{max,ss} и най-ниските C_{min,ss} концентрации на тепротумумаб са съответно 139 ($\pm$ 27) mg×hr/ml, 675 ($\pm$ 147) µg/ml и 159 ($\pm$ 38) µg/ml.

Разпределение

След препоръчителната схема на прилагане с тепротумумаб, популационната ФК изчислена средна ($\pm$ SD) стойност за обема на разпределение на тепротумумаб е 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Биотрансформация

Метаболизмът на тепротумумаб не е напълно охарактеризиран. Очаква се, обаче, тепротумумаб да претърпява метаболизъм чрез протеолиза.

Елиминиране

След препоръчителната схема на прилагане на тепротумумаб, популационната ФК изчислена средна ($\pm$ SD) стойност за клирънса на тепротумумаб е 0,27 ($\pm$ 0,07) l/ден и за елиминационния полуживот е 22 ($\pm$ 4) дни.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тепротумумаб след приложение на тепротумумаб на базата на възрастта на пациента (18 – 80 години), пола, етническата принадлежност, бъбречната функция, нивата на билирубин, нивата на аспартат аминотрансфераза (aspartate aminotransferase, AST) или нивата на аланин аминотрансфераза (alanine aminotransferase, ALT). Не се считат за необходими корекции на дозата при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане (вж. точка 4.2.).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност при дългоопашати макаци с многократно прилагане на дозата, при животни са наблюдавани обратима тимусна атрофия, която не е нежелана, понижена серумна алкална фосфатаза и намалено наддаване на тегло, при експозиция, подобна на експозицията при хора при предложената клинична доза.

Канцерогенност и мутагенност

Канцерогенният или мутагенният потенциал на тепротумумаб не са оценени.

Фертилитет

Не са наблюдавани токсичност за мъжките или женските репродуктивни органи или хистопатологични находки в проучвания за токсичност при многократно прилагане на дозата при дългоопашати макаци.

Ембрио-фетална токсичност

В проучване за ембрио-феталното развитие при седем бременни дългоопашати макаци е приложен тепротумумаб интравенозно при едно дозово ниво (8,3 пъти максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC) веднъж седмично от гестационен ден 20 до края на гестацията. Честотата на аборт е по-висока за групата, лекувана с тепротумумаб (2 от 7 фетуса, 28,6%) в сравнение с контролната група (1/6; 16,7%). Тепротумумаб предизвиква понижен фетален растеж по време на бременността, намален размер и тегло на фетуса при цезарово сечение, намален размер и тегло на плацентата и намален обем на амниотичната течност. Наблюдавани са външни и скелетни аномалии при всеки фетус с експозиция, включително: недобре оформен череп, близо разположени очи, микрогнатия, изостряне и стесняване на носа и аномалии при осификацията на костите на черепа, гръдната кост, китката, глезена и зъбите. Тестовата доза е нивото, при което не се наблюдава нежелан ефект при майката.

Въз основа на механизма на действие на тепротумумаб, който е инхибиране на IGF-1R сигналите, експозицията на тепротумумаб може да предизвика вреда на фетуса.

Токсичност при ювенилни животни

При ювенилни (на възраст 11-14 месеца) дългопашати макаци лечението с тепротумумаб за 13 седмици води до намалена костна маса (костно минерално съдържание и плътност), по-тесни кости с по-тънки кортекси, приписвани на намалено периостно разширяване и намалено наддаване на тегло с някои признаци на обратимост след 13 седмици на възстановяване. Тези находки се наблюдават при експозиции, подобни на експозициите при възрастни лица при предложената клинична доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Полисорбат 20 (E432)
Трехалоза дихидрат

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Лиофилизиран прах в неотворен флакон

4 години

Реконституиран и разреден инфузионен разтвор

Химична и физична стабилност по време на употреба на реконституирания разтвор във флакона е доказана за период до 4 часа при стайна температура (20 °C – 25 °C) или до 48 часа при условия на съхранение 2 °C до 8 °C.

Химична и физична стабилност по време на употреба на разредения разтвор в инфузионния сак е доказана за период до 24 часа при условия за съхранение 2 °C до 8 °C, последвано от 24 часа при стайна температура (20 °C – 25 °C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът и условията на съхранение преди употреба са задължение на потребителя и обичайно не трябва да превишават 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако реконституирането и разреждането са извършени при контролирани и валидирани асептични условия. Разреденият разтвор трябва да е със стайна температура преди инфузията, ако преди приложение е съхраняван в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 20 ml от прозрачно стъкло тип I със сива запушалка (хлоробутил, покрит с флуоротек) и алуминиева обкатка с полипропиленова матова червена отчупваща се капачка.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

TEPEZZA трябва да се приготвя от медицински специалист при използване на асептична техника за гарантиране на стерилността на приготвения разтвор.

След реконституиране, тепротумумаб е почти безцветен или леко кафяв, бистър до опалесцентен разтвор без частици. Преди приложение реконституираният разтвор трябва да се огледа за частици и обезцветяване. Флаконът трябва да се изхвърли, ако се забележат частици или обезцветяване. Вижте точка 6.3 относно стабилността след реконституиране.

Приготвяне на лекарствения продукт преди приложение

Стъпка 1: изчислете дозата (mg) и определете необходимия брой флакони за доза 10 или 20 mg/kg на база на теглото на пациента. Всеки флакон съдържа 500 mg тепротумумаб.

Стъпка 2: като използвате подходяща асептична техника, реконституирайте всеки флакон с 10 ml вода за инжекции. Уверете се, че струята на разредителя не е насочена директно в лиофилизирания прах, който изглежда като компактна маса. Не разклащайте, а завъртете флакона с внимателни въртеливи движения до разтваряне на лиофилизирания прах. Реконституираният разтвор е с общ обем 10,5 ml. Изтеглете 10,5 ml от реконституирания разтвор за получаване на 500 mg. След реконституиране, окончателната концентрация е 47,6 mg/ml.

Стъпка 3: реконституираният разтвор трябва да се разреди допълнително с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) преди инфузия. За приготвяне на разределения разтвор използвайте 100 ml инфузионен сак за доза под 1 800 mg и 250 ml инфузионен сак за доза равна на или по-голяма от 1 800 mg. За да се осигури съответния обем в инфузионния сак, трябва да се използва стерилна спринцовка и игла за отстраняване на изчисления обем, равен на количеството на реконституирания разтвор, който да се въведе в инфузионния сак. Изтегленият обем от разтвора на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) трябва да се изхвърли.

Стъпка 4: изтеглете необходимия обем от реконституирания(те) флакон(и) на базата на теглото на пациента (в kg) и го прехвърлете в интравенозен сак, съдържащ инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Смесете разределения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте. Оставете разределения разтвор да достигне стайна температура преди инфузията, ако преди приложение е съхраняван в хладилник. Трябва да се обръща особено внимание за гарантиране на стерилността на приготвения разтвор.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Не са наблюдавани несъвместимости между тепротумумаб и инфузионни сакове и системи от полиетилен (PE), поливинилхлорид (PVC), полиуретан (PUR) или полиолеин (PO).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1941/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 юни 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Дания

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublin
A96 F2A8
Ирландия

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- ### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на TEPEZZA на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпределение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел да:

- предостави информация на медицинските специалисти за рисковете от увреждане на слуха и ембрио-феталната токсичност.
- предостави информация на пациентите за рисковете от увреждане на слуха и ембрио-феталната токсичност.

Във всяка държава членка, в която TEPEZZA се предлага на пазара, ПРУ трябва да осигури на всички медицински специалисти, участващи в грижите за лекувани с TEPEZZA пациенти, достъп до следния обучителен пакет:

- обучителни материали за медицински специалисти,
- информационен пакет за пациента.

Обучителни материали за медицински специалисти:

- кратка характеристика на продукта
- ръководство за медицинските специалисти
- **Ръководство за медицински специалисти**
 - Какво е известно за безопасността на TEPEZZA по отношение на увреждане на слуха и ембрио-феталната токсичност.
 - Лечение на ранните признаци и симптоми на увреждане на слуха.
 - Преди вземане на решение за лечение с TEPEZZA лекарят ще обсъди с пациента следното:
 - TEPEZZA може да предизвика увреждане на слуха и подробности за признаците и симптомите, за които да се следи.
 - Изискване за проследяване за увреждане на слуха и подходящо лечение.
 - Пациентът възможно най-бързо трябва да потърси медицинска помощ, ако получи промени в слуха.
 - TEPEZZA може да увреди нероденото бебе.
 - Пациентките, които обмислят лечение с TEPEZZA, трябва да информират лекаря, ако са бременни.
 - Важността на използването на подходяща контрацепция по време на лечението с TEPEZZA.

- Пациентките, лекувани с TEPEZZA, трябва незабавно да уведомят лекаря, ако забременеят.
- Медицинските специалисти ще предоставят на пациента ръководството за пациента и листовката.

Информационен пакет за пациента:

- листовка
- ръководство за пациента
- **Ръководство за пациента:**
 - описание на риска от увреждане на слуха и основните признаци и симптоми.
 - описание какво да се направи при поява на признаци и симптоми на увреждане на слуха.
 - информация относно необходимостта от оценка на слуха от лекаря преди, по време на и след лечение с TEPEZZA.
 - указания да потърсят медицинска помощ, ако се появят проблеми със слуха или има влошаване на съществуващи проблеми със слуха.
 - информация относно риска от вреда за нероденото дете.
 - указания да информират лекаря, ако забременеят преди започване на лечение с TEPEZZA.
 - указания за подходяща контрацепция по време на лечението с TEPEZZA.
 - указания да информират незабавно лекаря, ако забременеят по време на лечението с TEPEZZA.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕРЕZZA 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
тепротумумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 500 mg тепротумумаб.
След реконституиране всеки флакон съдържа 47,6 mg/ml тепротумумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 20 (E432), трехалоза дихидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1941/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TEPEZZA 500 mg прах за концентрат
тепротумумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 500 mg тепротумумаб.
След реконституиране всеки флакон съдържа 47,6 mg/ml тепротумумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 20 (E432), трехалоза дихидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

i.v. след реконституиране и разреждане
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP
Прочете листовката за срока на годност на разреденото лекарство.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1941/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

TEPEZZA 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор тепротумумаб (teprotumumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява TEPEZZA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен TEPEZZA
3. Как се прилага TEPEZZA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TEPEZZA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява TEPEZZA и за какво се използва

TEPEZZA съдържа тепротумумаб – вид протеин (моноклонално антитяло).

Това лекарство се използва при възрастни за лечение на умерена до тежка тиреоид-асоциирана офталмопатия (ТАО).

ТАО е автоимунно заболяване, при което имунната система (естествената защита на организма) атакува мускулите и мастните тъкани около очите. В мускулите и мастните тъкани около очите се открива протеин, наречен IGF-1R. При хора с ТАО имунната система активира IGF-1R, предизвикващо възпаление и подуване, което може да избухне очите напред, водещо до тяхното изпъкване. То може да доведе и до двойно зрение и в тежки случаи може да предизвика трайно увреждане на зрението.

Активното вещество в TEPEZZA, тепротумумаб, блокира протеина IGF-1R, което пречи на имунната система да атакува мускулните и мастните тъкани около очите, което помага за намаляване подуването, облекчава напрежението около очите и подобрява симптомите на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен TEPEZZA

Не използвайте TEPEZZA

- ако сте алергични към тепротумумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна (вижте точка „Бременност, кърмене и контрацепция“).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да ви бъде приложен TEPEZZA.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете TEPEZZA, ако:

- имате анамнеза за проблеми със слуха или ако използвате слухови апарати
- сте чувствителни към силни шумове
- имате диабет или предиабет
- имате възпалително заболяване на червата
- сте бременна или планирате бременност
- сте пушач
- някога сте имали високо кръвно налягане.

Трябва да спрете тютюнопушенето преди започване на лечението и може да е необходимо Вашият лекар да проследява кръвното Ви налягане преди и по време на лечението.

Вашият лекар ще Ви обясни ползите и рисковете от TEPEZZA и ще Ви предостави ръководство за пациента за подпомагане на разбирането на риска от развитие на проблеми със слуха и необходимостта от ефективна контрацепция по време на лечението.

Реакции, свързани с инфузията

Ще бъдете наблюдавани по време на инфузията и за 90 минути след това, ако получите реакция, свързана с инфузията. Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите симптоми на реакция, свързана с инфузията, особено ако това се случи след периода на наблюдение. Симптомите на реакциите, свързани с инфузията, са посочени в точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Висока кръвна захар (хипергликемия)

TEPEZZA предизвиква повишаване на нивата на кръвната захар, особено ако вече имате диабет или предиабет (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Вашият лекар или медицинска сестра ще проверят нивата на кръвната Ви захар преди, по време на лечението и за период до 6 месеца след завършване на лечението. Ако кръвната Ви захар не се контролира достатъчно с текущото Ви противодиабетно лекарство, говорете с Вашия лекар. Важно е да се уверите, че кръвната Ви захар се контролира добре преди започване на лечение с TEPEZZA.

Проблеми със слуха

TEPEZZA може да предизвика проблеми със слуха, включително тежка загуба на слуха, която може да е трайна. Симптомите на проблеми със слуха са изброени във „Възможни нежелани реакции“ в точка 4. Ако вече имате проблеми със слуха, Вашите симптоми може да се влошат по време на или след лечение. Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако забележите някакви промени в слуха по което и да е време.

По време на лечение трябва да избягвате силни шумове. Вашият слух ще се проследява чрез изследвания преди, по време на и след завършване на лечението.

Вашият лекар ще реши дали са необходими допълнителни изследвания на слуха и ще проследява слуха Ви за 6 месеца след завършване на лечението. Ако получите загуба на слуха, която изисква медицинско лечение, засяга способността Ви да извършвате ежедневни задачи или се влоши, Вашият лекар може да спре лечението Ви с TEPEZZA.

Възпалително заболяване на червата

TEPEZZA може да доведе до влошаване на съществуващо възпалително заболяване на червата; възпаление на дебелото черво и ректума, включително улцерозен колит и болест на Крон. Ако по време на лечението забележите някакви признаци на обостряне на възпалителното заболяване на червата (вижте точка 4), кажете на Вашия лекар или потърсете възможно най-скоро медицинска помощ.

Деца и юноши

TEPEZZA не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Безопасността и ползата от това лекарство не са установени при тези популации пациенти.

Други лекарства и TEPEZZA

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства без лекарско предписание и билкови продукти.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, които могат да окажат влияние върху слуха, като:

- определени антибиотици (напр. аминогликозиди или ванкомицин);
- съдържащи платина лекарства, използвани за лечение на рак;
- отводняващи таблетки (бримкови диуретици), използвани за отделяне на излишните количества течности.

Използването им с TEPEZZA може да повиши риска от проблеми със слуха.

Бременност, кърмене и контрацепция

Бременност

Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Не използвайте това лекарство, ако сте бременна. TEPEZZA може да увреди Вашето неродено бебе.

Контрацепция

Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате подходяща контрацепция, докато получавате лечение с TEPEZZA и за най-малко 6 месеца след Вашето последно лечение.

Кърмене

Не използвайте това лекарство, ако кърмите. Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата и рискът за кърмачето не е известен. Ако планирате да кърмите, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Докато получавате лечение с TEPEZZA, може да изпитате умора и главоболие. Това може да засегне способността Ви за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако имате тези симптоми.

TEPEZZA съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 1,05 mg полисорбат 20 на всеки 10,5 ml обем. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилага TEPEZZA

Това лекарство се прилага в здравно заведение под наблюдението на медицински специалист.

Ще получите осем инфузии, прилагани веднъж на всеки три седмици. Дозата TEPEZZA зависи от телесното Ви тегло.

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи това лекарство чрез интравенозна инфузия (вливане във вена). Вашият лекар ще определи продължителността на инфузията.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза TEPEZZA

TEPEZZA се прилага от медицински специалисти и няма вероятност да Ви бъде приложена повече от необходимата доза. Ако това се случи, Вашият лекар ще Ви проследява за признаци или симптоми на нежелани реакции и ще приложи лечение за тези симптоми, ако е необходимо.

Ако е пропусната доза TEPEZZA

Ако пропуснете доза, незабавно се свържете с Вашия лекар за съвет и за планиране на друг час за получаване на TEPEZZA. Вашият лекар ще реши кога трябва да ви бъде приложена следващата доза.

Ако спрете лечението с TEPEZZA

Не спирайте лечението с TEPEZZA, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някои от следните симптоми по време на или след инфузията:

Реакции, свързани с инфузията (чести, могат да засегнат до 1 на 10 души)

Може да получите симптоми, като:

- затруднено дишане или болка в гръдния кош
- зачервяване на кожата или обрив
- втрисане или треперене
- гадене
- замаяване
- ускорен сърдечен ритъм
- загуба на съзнание.

Незабавно се свържете с лекар или отидете в най-близкото отделение за спешна помощ, ако получите някои от следните симптоми:

Много висока кръвна захар (хипергликемия)

TEPEZZA може да предизвика неконтролирана висока кръвна захар, особено ако вече имате диабет или предиабет. Трябва да кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или незабавно да отидете в най-близкото отделение за спешна помощ, ако получите признаци на много висока кръвна захар, включително:

- диабетна кетоацидоза (нечести, могат да засегнат до 1 на 100 души) – потенциално животозастрашаващо състояние при хора с диабет, когато липсата на инсулин предизвиква повишаване на нивата на кръвната захар и кетоните. Ранните симптоми включват усещане за силна жажда и уриниране по-често от обичайното. Възможно е да получите други симптоми, като гадене, повръщане, умора или обърканост, коремна болка, по-бързо или по-дълбоко дишане и дъх с плодов мирис.
- състояние на хиперосмоларна хипергликемия (с неизвестна честота, от наличните данни не може да бъде направена оценка) – сериозно състояние, което възниква, когато кръвната захар стане прекалено висока в продължение на няколко дни или седмици, което води до тежка дехидратация и обърканост.

Свържете се с лекар възможно най-скоро, ако получите някой от следните симптоми:

Проблеми със слуха

Може да получите симптоми, като:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- усещане за запушване или напрежение в ушите (дискомфорт в ушите)
- частична или пълна загуба на слух
- звънене или шум в ушите (тинитус)
- чуване на собствения глас по-силно от нормалното
- заглушен слух.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- увреждане на тъпанчето
- повишаване на чувствителността към определени звуци.

Влошаване на възпалително заболяване на червата (нечести, могат да засегнат до 1 на 100 души)

Симптомите може да включват повишен брой на изхожданията на редки изпражнения с коремна болка или крампи или кръв в изпражненията.

Вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“ за повече информация.

Други нежелани реакции:

Повечето от следните нежелани реакции са леки до умерени.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- мускулни крампи
- диария
- косопад
- усещане за прекомерна умора или липса на енергия

- гамене
- главоболие.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- суха кожа
- промяна в усещането за вкус
- COVID-19
- висока кръвна захар
- загуба на тегло
- захарен диабет
- цепене, чупене или отделяне на ноктите от нокътното ложе
- опадане на мигли или вежди
- предиабет
- промяна на цвета на ноктите
- пропускане на един или повече менструални цикъла
- нередовна менструация
- обилна менструация
- по-лека менструация
- болка или крампи по време на менструация.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- враснал нокът.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате TEPPEZZA

TEPEZZA ще се съхранява от медицински специалисти в болница или клиника.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TEPPEZZA

- Активно вещество: тепротумумаб.
- Всеки флакон съдържа 500 mg тепротумумаб.

Други съставки: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 20 (E432) и трехалоза дихидрат. Вижте точка 2 „TEPEZZA съдържа полисорбат“.

Как изглежда TEREZZA и какво съдържа опаковката

TEREZZA е прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се доставя в стъклен флакон с гумена запушалка, съдържащ 500 mg тепротумаб. Прахът е бял до почти бял и се доставя в еднородов флакон. Всяка опаковка съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Производител

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road,
Dun Laoghaire
Dublin
A96 F2A8
Ирландия

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амген България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Дозировка и начин на приложение

ТЕРЕZZA трябва да се приготвя от медицински специалист при използване на асептична техника за гарантиране на стерилността на приготвения разтвор.

Приготвяне на лекарствения продукт преди приложение

Стъпка 1: изчислете дозата (mg) и определете необходимия брой флакони за доза 10 или 20 mg/kg на база на теглото на пациента. Всеки флакон TEPEZZA съдържа 500 mg тепротумумаб.

Стъпка 2: като използвате подходяща асептична техника, реконституирайте всеки флакон с 10 ml вода за инжекции. Уверете се, че струята на разредителя не е насочена директно в лиофилизирания прах, който изглежда като компактна маса. Не разклащайте, а завъртете флакона с внимателни въртеливи движения до разтваряне на лиофилизирания прах. Реконституираният разтвор е с общ обем 10,5 ml. Изтеглете 10,5 ml от реконституирания разтвор за получаване на 500 mg. След реконституиране окончателната концентрация е 47,6 mg/ml.

Стъпка 3: реконституираният разтвор трябва да се разрежи допълнително с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) преди инфузия. За приготвяне на разрежения разтвор използвайте 100 ml инфузионен сак за доза под 1 800 mg и 250 ml инфузионен сак за доза равна на или по-голяма от 1 800 mg. За да се осигури съответния обем в инфузионния сак трябва да се използва стерилна спринцовка и игла за отстраняване на изчисления обем, равен на количеството на реконституирания разтвор, който да се въведе в инфузионния сак. Изтегленият обем от разтвора на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) трябва да се изхвърли.

Стъпка 4: изтеглете необходимия обем от реконституирания(те) флакон(и) на базата на теглото на пациента (в kg) и го прехвърлете в интравенозен сак, съдържащ инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Смесете разрежения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте. Оставете разрежения разтвор да достигне стайна температура преди инфузията, ако преди приложение е съхраняван в хладилник. Трябва да се обръща особено внимание за гарантиране на стерилността на приготвения разтвор.

Не са наблюдавани несъвместимости между тепротумумаб и инфузионни сакове и системи от полиетилен (PE), поливинилхлорид (PVC), полиуретан (PUR) или полиолефин (PO).

Външен вид при реконституиране

След реконституиране TEPEZZA е почти безцветен или леко кафяв, бистър до опалесцентен разтвор без частици. Преди приложение реконституираният разтвор трябва да се огледа за частици и обезцветяване. Изхвърлете разтвора, ако се забележат частици или обезцветяване.

Съхранение на реконституирания и разреден инфузионен разтвор

Химична и физична стабилност по време на употреба на реконституирания разтвор във флакона е доказана за период до 4 часа при стайна температура (20 °C – 25 °C) или до 48 часа при условия на съхранение 2 °C до 8 °C.

Химична и физична стабилност по време на употреба на разрежения разтвор в инфузионния сак е доказана за период до 24 часа при условия на съхранение 2 °C до 8 °C, последвано от 24 часа при стайна температура (20 °C – 25 °C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът и условията на съхранение преди употреба са задължение на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако реконституирането и разреждането са извършени при контролирани и валидирани асептични условия. Разреженият разтвор трябва да е със стайна температура преди инфузията, ако преди приложение е съхраняван в хладилник.

Начин на приложение

- Този лекарствен продукт трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага струйно венозно или като болус.
- Преди инфузията:
 - прахът трябва да се реконституира с вода за инжекции.
 - Реконституираният разтвор трябва да се разрежи допълнително с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- TEPERZZA не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
- За първите 2 инфузии разреженият разтвор трябва да се приложи интравенозно в продължение на най-малко 90 минути. Ако се понасят добре, минималното време за следващите инфузии може да се намали до 60 минути.
- Ако 60-минутната инфузия не се понася добре, минималното време за следващите инфузии трябва да остане 90 минути, скоростта на вливане трябва да се намали и се препоръчва премедикация при следващите инфузии.

Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.