

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TEPEZZA 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg τεπροτουμουμάμπη. Η τεπροτουμουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 47,6 mg/ml (500 mg / 10,5 ml) τεπροτουμουμάμπη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,05 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε 10,5 ml ανασυσταθέντος όγκου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα)

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TEPEZZA ενδείκνυται για ενήλικες για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας (ΘΟ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας. Θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας και υπό την επίβλεψη ιατρού με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση.

Δοσολογία

Η δοσολογία βασίζεται στο πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους και στη συνέχεια 20 mg/kg σωματικού βάρους για 7 επιπλέον δόσεις χορηγούμενες μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Για τις πρώτες 2 εγχύσεις, το αραιωμένο διάλυμα χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 90 λεπτών. Εάν είναι καλά ανεκτό, οι εγχύσεις 3 έως 8 μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 60 λεπτών κάθε τρεις εβδομάδες (βλ. Τρόπος χορήγησης). Κλινική ανταπόκριση αναμένεται

με 8 δόσεις θεραπείας. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται επιπλέον δόσεις εάν δεν επιτευχθεί ανταπόκριση με αυτό το σχήμα.

Συνιστώμενη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Για ασθενείς που παρουσιάζουν άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εγχύσεων της τεπροτουμουμάμπης, συνιστάται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντισταμινικά, αντιπυρετικά, κορτικοστεροειδή προϊόντα ή/και η χορήγηση όλων των επόμενων εγχύσεων με πιο αργό ρυθμό έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται γενικά να έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Συνεπώς, δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται γενικά να έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Συνεπώς, δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τεπροτουμουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά από τη γέννηση έως την εφηβεία πριν ολοκληρωθεί η ανάπτυξη, καθώς υπάρχουν ανησυχίες για την ασφάλεια που σχετίζονται με πιθανή μείωση της οστικής μάζας και μείωση στην αύξηση του σωματικού βάρους (βλ. παράγραφο 5.3).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τεπροτουμουμάμπης σε εφήβους κάτω των 18 ετών των οποίων η ανάπτυξη έχει ολοκληρωθεί δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση (push) ή ταχεία ένεση (bolus).
- Πριν από την έγχυση:
 - η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί με ύδωρ για ενέσιμα.
 - Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση.
- Το TEPEZZA δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Για τις πρώτες 2 εγχύσεις, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια σε διάστημα τουλάχιστον 90 λεπτών. Εάν είναι καλά ανεκτό, ο ελάχιστος χρόνος για τις επόμενες εγχύσεις μπορεί να μειωθεί σε 60 λεπτά.
- Εάν η έγχυση των 60 λεπτών δεν είναι καλά ανεκτή, ο ελάχιστος χρόνος για τις επόμενες εγχύσεις θα πρέπει να παραμείνει στα 90 λεπτά, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί και συνιστάται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τις επόμενες εγχύσεις.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Η τεπροτουμουμάμπη ενδέχεται να προκαλέσει αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις στην έγχυση περίπου στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τεπροτουμουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Αντιδράσεις στην έγχυση ενδέχεται να προκύψουν κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης ή εντός 90 λεπτών μετά την έγχυση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 90 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Μετά την περίοδο παρακολούθησης, θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους εάν παρουσιαστούν συμπτώματα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, τα οποία περιλαμβάνουν παροδική υπέρταση, αίσθηση θερμού, ταχυκαρδία, δύσπνοια, κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, μυικό άλγος, αίσθημα παλμών, εξάνθημα, απτικές ψευδαισθήσεις, υπνική παράλυση, ρινική συμφόρηση, κνίδωση ή διάρροια.

Ανάλογα με τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά και να εφαρμόζεται κατάλληλη ιατρική διαχείριση. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντίδραση στην έγχυση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής αγωγής με αντιισταμινικό, αντιπυρετικό, κορτικοστεροειδές ή/και η χορήγηση όλων των επόμενων εγχύσεων σε πιο αργό ρυθμό έγχυσης.

Επιβαρυνόμενη ακοή

Η τεπροτουμουμάμπη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρή επιβαρυνόμενη ακοή, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας ακοής που σε μερικές περιπτώσεις ενδέχεται να είναι μόνιμη. Συμβάντα σχετιζόμενα με επιβαρυνόμενη ακοή συμπεριλαμβανομένης της απώλειας ακοής (που αναφέρθηκαν ως κώφωση, νευροαισθητήρια υπακουσία, κώφωση ετερόπλευρη, δυσλειτουργία ευσταχιανής σάλπιγγας, ευσταχιανή σάλπιγγα ανοικτή, υπερακουσία, υπακουσία, αυτοφωνία, εμβόες και διαταραχή τυμπανικού υμένα) έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές (13,8%) και κατά την εμπειρία με την τεπροτουμουμάμπη μετά τη διάθεση στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως συμπτώματα μεταβολής της ακοής στον επαγγελματία υγείας τους.

Για ασθενείς με προϋπάρχουσα επιβαρυνόμενη ακοή, μπορεί να προκύψει επιδείνωση των συμπτωμάτων επιβαρυνόμενης ακοής κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τεπροτουμουμάμπη. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας.

Η ακοή των ασθενών θα πρέπει να αξιολογείται με ακοομετρία πριν από την έναρξη της θεραπείας (πρώτη έγχυση), κατά τη διάρκεια της θεραπείας (γύρω στην τρίτη ή τέταρτη έγχυση) και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τεπροτουμουμάμπη. Εάν κάποιος ασθενής παρουσιάσει υποκειμενικές μεταβολές της ακοής κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διεξαγωγή πρόσθετων

ακοομετρικών αξιολογήσεων, όπως είναι απαραίτητο. Συνιστάται η παρακολούθηση για μεταβολές στην ακοή σε όλους τους ασθενείς για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ενδέχεται να χρειαστεί παρατεταμένη παρακολούθηση για ασθενείς που αναπτύσσουν μεταβολές στην ακοή, κατά τη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού.

Συνιστάται ιδιαίτερα να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της τεπροτουμουμάμπης σε ασθενείς που παρουσιάζουν απώλεια ακοής η οποία απαιτεί παρέμβαση, περιορίζει την ικανότητα αυτο-φροντίδας ή θεωρείται σημαντική.

Συγχορηγούμενες θεραπείες

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της τεπροτουμουμάμπης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπείες οι οποίες είναι γνωστό ότι προκαλούν ωτοτοξικότητα (π.χ. αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη, χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πλατίνη, διουρητικά της αγκύλης) λόγω του πιθανού κινδύνου συσσωρευτικών επιδράσεων στην ακουστική δυσλειτουργία.

Δεν έχει ταυτοποιηθεί αλληλεπίδραση μεταξύ της τεπροτουμουμάμπης και φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν μυϊκούς σπασμούς (π.χ. αντιθρεοειδικά φάρμακα, φθοριοκινολόνες, στατίνες) (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπεργλυκαιμία

Ενδέχεται να προκύψει υπεργλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τεπροτουμουμάμπη. Τα συμβάντα που σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία περιλαμβάνουν αυξημένη γλυκόζη αίματος, σακχαρώδη διαβήτη, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Σε διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές για τη ΘΟ, το 13,2% των ασθενών (εκ των οποίων το 80% είχε προϋπάρχοντα προδιαβήτη ή προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη) παρουσίασε υπεργλυκαιμία ή συμβάντα σχετιζόμενα με υπεργλυκαιμία. Ένας ασθενής ανέπτυξε διαβητική κετοξέωση. Κατά τη μετεγκριτική περίοδο, έχουν παρατηρηθεί επίσης περιπτώσεις υπερωσμωτικής υπεργλυκαιμικής κατάστασης σε ασθενείς με προδιαβήτη και διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.8.).

Η υπεργλυκαιμία και τα σχετικά συμβάντα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα για γλυκαιμικό έλεγχο, εάν είναι απαραίτητο. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για αυξημένη γλυκόζη αίματος και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας πριν από την έγχυση και πρέπει να παρακολουθούνται για όσο διάστημα λαμβάνουν θεραπεία με τεπροτουμουμάμπη. Οι ασθενείς με υπεργλυκαιμία ή προϋπάρχοντα διαβήτη πρέπει να είναι υπό κατάλληλο γλυκαιμικό έλεγχο πριν και κατά τη διάρκεια της λήψης τεπροτουμουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τεπροτουμουμάμπη.

Παρόξυνση προϋπάρχουσας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΦΝΕ)

Η τεπροτουμουμάμπη ενδέχεται να προκαλέσει παρόξυνση προϋπάρχουσας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΦΝΕ). Οι ασθενείς με ΦΝΕ θα πρέπει να παρακολουθούνται για εξάρσεις της νόσου. Εάν υπάρχει υποψία για παρόξυνση ΦΝΕ, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8).

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση της τεπροτουμουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.6).

Πρόσθετες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να διακόψουν το κάπνισμα και να αποφεύγουν θορύβους υψηλής έντασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεπροτουμουμάμπη. Επιπλέον, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα πριν και κατά τη διάρκεια λήψης της τεπροτουμουμάμπης.

Εκπαιδευτικό υλικό

Όλοι οι ιατροί που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το TEPEZZA πρέπει να διασφαλίσουν ότι έχουν λάβει το εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες υγείας και είναι εξοικειωμένοι με το περιεχόμενό του. Οι ιατροί πρέπει να συζητήσουν τα οφέλη και τους κινδύνους αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με τον ασθενή και να του παρέχουν τον οδηγό ασθενούς. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα επιβαρυνμένης ακοής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να επικοινωνήσουν αμέσως με τον θεράποντα ιατρό τους εάν μείνουν έγκυες.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,05 mg πολυσорβικού 20 σε κάθε 10,5 ml ανασυσταθέντος όγκου. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Καθώς η απομάκρυνση της τεπροτουμουμάμπης από την κυκλοφορία πραγματοποιείται μέσω πρωτεολυτικού καταβολισμού, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μέθοδοι με ποσοστά ανεπιτυχούς πρόληψης της κύησης κάτω από 1%) πριν από την έναρξη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση της τεπροτουμουμάμπης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τεπροτουμουμάμπης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Με βάση τον μηχανισμό δράσης της αναστολής του υποδοχέα του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1R) και τις τερατογόνες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες ανάπτυξης σε ζώα, η τεπροτουμουμάμπη ενδέχεται να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες όπως καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και αναπτυξιακές ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, το TEPEZZA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TEPEZZA, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και η ασθενής να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τεπροτουμουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η τεπροτουμουμάμπη προκάλεσε αναπτυξιακή τοξικότητα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ως προληπτικό μέτρο, η τεπροτουμουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της τεπροτουμουμάμπης στη γονιμότητα σε ανθρώπους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση δυσμενή επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Μεταξύ γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία, έχουν αναφερθεί διαταραχές της εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια, δυσμηνόρροια, έντονη εμμηνορροϊκή αιμορραγία, υπομηνόρροια, έμμηνος ρύση ακανόνιστη) κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών (βλ. παράγραφο 4.8).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το TEPEZZA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί κόπωση και κεφαλαλγίες με τη χρήση της τεπροτουμουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μυϊκοί σπασμοί (27,6%), διάρροια (14,5%), αλωπεκία (13,2%), υπεργλυκαιμία (13,2%), κόπωση (12,5%), ναυτία (10,5%) και κεφαλαλγία (10,5%).

Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι διαβητική κετοξέωση (0,7%), κώφωση τύπου αγωγιμότητας (0,7%), κώφωση (1,3%), κώφωση ετερόπλευρη (0,7%), διάρροια (0,7%), αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (0,7%), σακχαρώδης διαβήτης (2,6%) και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (0,7%), (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και προήλθαν από αυθόρμητες αναφορές παρατίθενται παρακάτω στον πίνακα 1. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με 285 ασθενείς (τεπροτουμουμάμπη = 152 ασθενείς, εικονικό φάρμακο = 133 ασθενείς). Οι ασθενείς εκτέθηκαν στη τεπροτουμουμάμπη για διάμεσο χρόνο 148 ημερών. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές δοκιμές βασίζονται στις συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων από όλες τις αιτίες, άρα ένα ποσοστό των περιστατικών μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ενδέχεται να έχει άλλες αιτίες εκτός του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως η νόσος, άλλες θεραπείες ή μη σχετικές αιτίες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες προσδιορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές (> 1/10)	Συχνές (> 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/1.000)	Μη γνωστής συχνότητας/δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		COVID-19			
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Σακχαρώδης διαβήτης ¹ , Υπεργλυκαιμία ¹ , Αυξημένη γλυκόζη αίματος ¹ , Αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ¹ , Μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ¹	Διαβητική κετοξέωση ¹		Υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση ^{1,2}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία			
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Κώφωση, υπακουσία, νευροαισθητήρια υπακουσία, αυτοφωνία, δυσλειτουργία ευσταχιανής σάλπιγγας, ευσταχιανή σάλπιγγα ανοικτή, δυσφορία του ωτός, εμβοές	Κώφωση τύπου αγωγιμότητας, κώφωση ετερόπλευρη, υπερακουσία, διαταραχή τυμπανικού υμένα		
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια, Ναυτία		Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ¹		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Ξηρό δέρμα, Διαταραχή κοίτης όνυχα, αποχρωματισμός όνυχα, ρήξη όνυχα, μαδάρωση	Είσφρηση όνυχα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί				
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Αμηνόρροια, υπομηνόρροια, δυσμηνόρροια, έμμηνος ρύση ακανόνιστη, Έντονη εμμηνορροϊκή αιμορραγία			

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές (> 1/10)	Συχνές (> 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/1.000)	Μη γνωστής συχνότητας/δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση				
Διερευνήσεις		Σωματικό βάρος μειωμένο			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ¹			

¹ Βλ. παρακάτω την περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

² Παρατηρήθηκε κατά τη μετεγκριτική περίοδο – η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση παρατηρήθηκαν στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τεπροτουμουμάμπη και ήταν όλες ήπιες ή μέτριες σε ένταση και παροδικές και αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με αντισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή, εφόσον ήταν απαραίτητο. Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση.

Επιβαρυνόμενη ακοή

Σε κλινικές μελέτες, η επιβαρυνόμενη ακοή περιλαμβάνει την απώλεια ακοής [υπακουσία (5,3%), εμβοές (3,3%), κώφωση (1,3%), νευροαισθητήρια υπακουσία (1,3%) και κώφωση ετερόπλευρη (0,7%), δυσλειτουργία ευσταχιανής σάλπιγγας (1,3%), ευσταχιανή σάλπιγγα ανοικτή (1,3%), αυτοφωνία (1,3%), υπερακουσία (0,7%) και διαταραχή τυμπανικού υμένα (0,7%)]. Ένας ασθενής (0,7%) με προϋπάρχουσα επιβαρυνόμενη ακοή ανέφερε ένα συμβάν νευροαισθητήριας υπακουσίας, το οποίο οδήγησε σε διακοπή της τεπροτουμουμάμπης. Επιπλέον, ένας ασθενής (0,7%) με προϋπάρχουσα επιβαρυνόμενη ακοή ανέφερε ένα σοβαρό συμβάν κώφωσης τύπου αγωγιμότητας, το οποίο επίσης οδήγησε σε διακοπή της τεπροτουμουμάμπης. Για την κλινική διαχείριση της επιβαρυνόμενης ακοής, βλ. παράγραφο 4.4.

Υπεργλυκαιμία

Σε κλινικές μελέτες, η υπεργλυκαιμία (5,3%) και τα σχετιζόμενα με υπεργλυκαιμία συμβάντα που περιελάμβαναν αυξημένη γλυκόζη αίματος (3,3%), σακχαρώδη διαβήτη (2,6%), μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (1,3%), αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (2,0%) ήταν ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα και αντιμετωπίστηκαν όπως ήταν απαραίτητο με θεραπείες που χρησιμοποιούνται για γλυκαιμικό έλεγχο. Ένα συμβάν διαβητικής κετοξέωσης (0,7%) αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες για έναν ασθενή που έλαβε μία εφάπαξ δόση τεπροτουμουμάμπης. Έχουν αναφερθεί μετεγκριτικά περιστατικά υπερωσμωτικής υπεργλυκαιμικής κατάστασης. Τα συμβάντα σακχαρώδη διαβήτη, διαβητικής κετοξέωσης και υπερωσμωτικής υπεργλυκαιμικής κατάστασης προέκυψαν όλα σε ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη ή προϋπάρχοντα προδιαβήτη και άλλες συννοσηρότητες. Οι ασθενείς με διαβήτη ή προδιαβήτη κατά την έναρξη ενδέχεται να παρουσιάσουν αυξημένη υπεργλυκαιμική διακύμανση, καθώς η ινσουλίνη και οι υποδοχείς του IGF-1 είναι ομόλογα και μοιράζονται τα ίδια μονοπάτια καθοδικής σηματοδότησης. Συστάσεις για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας παρέχονται στην παράγραφο 4.4.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΦΝΕ)

Στη μελέτη TED01RV, ένας ασθενής με προϋπάρχουσα ΦΝΕ που έλαβε θεραπεία με τεπροτουμουμάμπη παρουσίασε σοβαρή διάρροια. Αυτή η σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (0,7%) οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας, βλ. παράγραφο 4.4.

Αλωπεκία και μαδάρωση

Σε κλινικές μελέτες, το 13,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τεπροτουμουμάμπη παρουσίασε αλωπεκία και το 2,0% παρουσίασε μαδάρωση. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν ήπια. Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπίλυτη απώλεια μαλλιών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τεπροτουμουμάμπη.

Μυϊκοί σπασμοί

Σε κλινικές μελέτες, οι μυϊκοί σπασμοί ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα, που παρουσιάστηκαν στο 27,6% των ασθενών. Ορισμένα από αυτά τα συμβάντα αναπτύχθηκαν αργότερα από 4 μήνες μετά την τελευταία έγχυση και διήρκεσαν περισσότερο από 3 μήνες. Τα περισσότερα από τα συμβάντα ήταν ήπια, παροδικά, αυτο-περιοριζόμενα και ήταν διαχειρίσιμα χωρίς να προκύψει ανάγκη για διακοπή της θεραπείας με τεπροτουμουμάμπη.

Ρήξη όνυχα

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε ρήξη όνυχα στο 2,0% των ασθενών και ορισμένα από αυτά τα συμβάντα διήρκεσαν περισσότερο από 3 μήνες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερδοσολογία της τεπροτουμουμάμπης. Η αντιμετώπιση συνίσταται σε διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L04AG13

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της τεπροτουμουμάμπης σε ασθενείς με ΘΟ δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Η τεπροτουμουμάμπη δεσμεύεται στον IGF-1R και αποκλείει την ενεργοποίηση και τη σηματοδότησή του.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τεπροτουμουμάμπης αξιολογήθηκαν σε 287 ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J και HZNP-TEP-403).

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν τεπροτουμουμάμπη χορηγούμενο ως αρχική ενδοφλέβια έγχυση 10 mg/kg, ακολουθούμενο από εγχύσεις 20 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες για συνολικά 8 εγχύσεις.

Οι ασθενείς ήταν ευθυρεοειδικοί ή είχαν επίπεδα θυροξίνης και ελεύθερης τριωδοθυρονίνης λιγότερο από 50% πάνω ή κάτω από τα φυσιολογικά όρια. Οι ασθενείς με οπτική νευροπάθεια αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς που έχουν λάβει ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένων της ριτουξιμάμπης, της τοσιλιζουμάμπης ή οποιουδήποτε άλλου μη στεροειδούς ανοσοκατασταλτικού παράγοντα εντός 3 μηνών πριν από τη διαλογή), καθώς και εκείνοι που είχαν χρησιμοποιήσει από στόματος ή ενδοφλέβια στεροειδή εντός 4 εβδομάδων πριν από τη διαλογή, δεν επετράπη να εγγραφούν στις μελέτες. Επίσης, αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολία του κόγχου ή οποιαδήποτε χειρουργική θεραπεία για θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια.

Ενεργή θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια

Οι μελέτες TED01RV, OPTIC και OPTIC-J περιελάμβαναν 225 εγγεγραμμένους ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με ενεργή θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια (111 τυχαιοποιήθηκαν στη τεπροτουμουμάπη και 114 σε εικονικό φάρμακο).

Οι ασθενείς με ενεργή θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια είχαν διάμεσο χρόνο 5,74 μηνών από τη διάγνωση με ΘΟ, μέση πρόπτωση 22,52 mm στον υπό μελέτη οφθαλμό και μέση βαθμολογία 5,0 στον δείκτη κλινικής δραστηριότητας CAS για τον υπό μελέτη οφθαλμό.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού των μελετών TED01RV, OPTIC και OPTIC-J κατά την έναρξη ήταν τα εξής: διάμεση ηλικία 52,0 έτη (εύρος 20 έως 79), 14,2% ασθενείς 65 ετών και άνω, 72,4% γυναίκες και 76,0% μη καπνιστές.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη φάσης II TED01RV ήταν το συνολικό ποσοστό ανταποκρινόμενων, οριζόμενο ως το ποσοστό των συμμετεχόντων με μείωση ≥ 2 βαθμών στη βαθμολογία CAS και μείωση ≥ 2 mm στη μέτρηση πρόπτωσης στον υπό μελέτη οφθαλμό σε σχέση με την έναρξη και απουσία αντίστοιχης επιδείνωσης (αύξηση ≥ 2 βαθμών στη βαθμολογία CAS ή αύξηση ≥ 2 mm στην πρόπτωση του έτερου οφθαλμού) την εβδομάδα 24.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης TED01RV συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Επισκόπηση των παραμέτρων αποτελεσματικότητας στη μελέτη TED01RV την εβδομάδα 24 (πληθυσμός ITT)

	Τεπροτουμουμάπη (N = 42)	Εικονικό φάρμακο (N = 45)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή-p
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο				
Συνολικό ποσοστό ανταποκρινόμενων, %	69,0	20,0	48,9 (30,2, 67,6)	< 0,001 ^a
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ^b				
Πρόπτωση στον υπό μελέτη οφθαλμό (mm), Μέσος όρος LS	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38, -1,92)	< 0,001
CAS στον υπό μελέτη οφθαλμό, Μέσος όρος LS	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17, -0,94)	< 0,001
Μεταβολή από την έναρξη στην οπτική λειτουργικότητα βάσει του ερωτηματολογίου GO-QoL, Μέση τιμή LS	24,31	9,70	14,61 (4,37, 24,84)	0,006

CAS = Βαθμολογία κλινικής δραστηριότητας CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ITT = πρόθεση θεραπείας, GO-QoL = Ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής στην οφθαλμοπάθεια Graves, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων
Σημείωση: Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αφορούν τον υπό μελέτη οφθαλμό για το συνολικό ποσοστό ανταποκρινόμενων και τη μεταβολή στην πρόπτωση από την έναρξη.

^α Η τιμή-p ελήφθη από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που περιελάμβανε τη θεραπεία και την κατάσταση καπνίσματος ως συμμεταβλητή. Η αναλογία πιθανοτήτων της τεπροτουμουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 8,86 (95% CI [3,29, 23,83]).

^β Για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, ελήφθησαν αποτελέσματα ανάλυσης από ένα μεικτό μοντέλο για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM) με μη δομημένο πίνακα συνδιακύμανσης, με χρήση της θεραπείας, της κατάστασης καπνίσματος, της τιμής κατά την έναρξη, της επίσκεψης, της θεραπείας ανά επίσκεψη και της αλληλεπίδρασης επίσκεψης ανά τιμή έναρξης ως σταθερές επιδράσεις. Μια μεταβολή από την έναρξη ίση με μηδέν καταλογίστηκε στην πρώτη επίσκεψη έναρξης για ασθενείς χωρίς αξιολόγηση μετά την έναρξη.

Σημείωση: Για τις μεταβλητές ανάλυσης του GO-QoL, μια μετασχηματισμένη βαθμολογία είναι το σύνολο βαθμολογιών από μεμονωμένες ερωτήσεις σε μια κλίμακα από 0 (χειρότερη υγεία) έως 100 (καλύτερη υγεία).

Μετά από 48 εβδομάδες χωρίς θεραπεία, 14 από τους 29 ανταποκρινόμενους ως προς την πρόπτωση (48,3%) στην ομάδα της τεπροτουμουμάμπης διατήρησαν την κατάσταση ανταποκρινόμενου και 11 από τους 29 (37,9%) παρουσίασαν υποτροπή. Η υποτροπή ορίστηκε ως αύξηση στην πρόπτωση ≥ 2 mm από την εβδομάδα 24 στον υπό μελέτη οφθαλμό.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις μελέτες φάσης III OPTIC και OPTIC-J ήταν το ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς την πρόπτωση την εβδομάδα 24 (οριζόμενο ως το ποσοστό των ασθενών με μείωση ≥ 2 mm στην πρόπτωση από την τιμή κατά την έναρξη στον υπό μελέτη οφθαλμό, χωρίς επιδείνωση (αύξηση ≥ 2 mm) στην πρόπτωση στον έτερο οφθαλμό).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των μελετών OPTIC και OPTIC-J συνοψίζονται στους πίνακες 3 και 4, αντίστοιχα.

Πίνακας 3. Επισκόπηση των παραμέτρων αποτελεσματικότητας στη μελέτη OPTIC την εβδομάδα 24 (πληθυσμός ITT)

	Τεπροτουμουμάμπη (N = 41)	Εικονικό φάρμακο (N = 42)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή-p
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο				
Ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς την πρόπτωση, %	82,9	9,5	73,5 (58,9, 88,0)	< 0,001 ^α
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
Συνολικό ποσοστό ανταποκρινόμενων, %	78,0	7,1	70,8 (55,9, 85,8)	< 0,001 ^α
Ποσοστό ανταποκρινόμενων βάσει CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4, 54,7)	< 0,001 ^α
Μεταβολή στην πρόπτωση (mm) από την έναρξη έως την εβδομάδα 24, Μέση τιμή LS	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77, -1,80)	< 0,001 ^β
Ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς τη διπλωπία, % ^γ	67,9	28,6	39,3 (15,6, 63,0)	< 0,001 ^α
Μεταβολή από την έναρξη στην οπτική λειτουργικότητα βάσει του ερωτηματολογίου GO-QoL, Μέση τιμή LS	15,40	2,86	12,54 (3,14, 21,94)	0,010 ^β

	Τεπροτουμουμά μπη (N = 41)	Εικονικό φάρμακο (N = 42)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή-p
Μεταβολή από την έναρξη στην εμφάνιση βάσει του ερωτηματολογίου GO-QoL, Μέση τιμή LS	18,84	0,37	18,47 (9,95, 27,00)	< 0,001 ^β

CAS = Βαθμολογία κλινικής δραστηριότητας, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GO-QoL = Ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής στην οφθαλμοπάθεια Graves, ITT = πρόθεση θεραπείας, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων
 Σημείωση: Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αφορούν τον υπό μελέτη οφθαλμό για το ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς την πρόπτωση, το ποσοστό συνολικά ανταποκρινόμενων, το ποσοστό ανταποκρινόμενων βάσει CAS και το ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς τη διπλωπία.

Ποσοστό συνολικά ανταποκρινόμενων = ως συνολικά ανταποκρινόμενοι ορίζονται τα άτομα που επιτυγχάνουν μείωση ≥ 2 βαθμών στη βαθμολογία CAS και μείωση ≥ 2 mm στην πρόπτωση από την έναρξη, χωρίς αντίστοιχη επιδείνωση (αύξηση ≥ 2 βαθμών/mm) στην CAS ή στην πρόπτωση του έτερου οφθαλμού την εβδομάδα 24.

Ποσοστό ανταποκρινόμενων βάσει CAS = Ως ανταποκρινόμενοι βάσει CAS ορίζονται τα άτομα που επιτυγχάνουν μείωση σε βαθμολογία CAS 0 ή 1 την εβδομάδα 24.

Ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς τη διπλωπία = Ως ανταποκρινόμενοι ως προς τη διπλωπία ορίζονται τα άτομα που επιτυγχάνουν μείωση ≥ 1 βαθμό στη διπλωπία στον υπό μελέτη οφθαλμό χωρίς επιδείνωση κατά τουλάχιστον έναν βαθμό στον έτερο οφθαλμό την εβδομάδα 24.

^αΔοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) στρωματοποιημένη κατά κατάσταση χρήσης καπνού (καπνιστής έναντι μη καπνιστή).

^βΑποτελέσματα που ελήφθησαν από ανάλυση ενός μεικτού μοντέλου για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM) με μη δομημένο πίνακα συνδιακύμανσης που περιελάμβανε την τιμή έναρξης, την κατάσταση χρήσης καπνού, την ομάδα θεραπείας, την επίσκεψη, την επίσκεψη ανά θεραπεία και τις αλληλεπιδράσεις επίσκεψης ανά τιμή έναρξης. Μια μεταβολή από την έναρξη ίση με 0 καταλογίστηκε στην πρώτη επίσκεψη μετά την έναρξη για κάθε ασθενή χωρίς καμία τιμή μετά την έναρξη.

^γΑξιολογήθηκε με βάση μόνο όσους παρουσίαζαν διπλωπία κατά την έναρξη.

Από τους 34 ανταποκρινόμενους ως προς την πρόπτωση την εβδομάδα 24, οι 10 (29,4%) παρουσίασαν υποτροπή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 48 εβδομάδων χωρίς θεραπεία. Μεταξύ των 21 που είχαν αξιολογήσει την εβδομάδα 72, οι 19 (90,5%) διατήρησαν την κατάσταση ανταποκρινόμενου.

Πίνακας 4. Επισκόπηση των παραμέτρων αποτελεσματικότητας στη μελέτη OPTIC-J την εβδομάδα 24 (πληθυσμός ITT)

	Τεπροτουμουμά πι (N = 27)	Εικονικό φάρμακο (N = 27)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή p
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο				
Ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς την πρόπτωση, %	88,9	11,1	77,8 (60,7, 94,8)	< 0,0001 ^α
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
Συνολικό ποσοστό ανταποκρινόμενων, %	77,8	3,7	74,1 (56,9, 91,3)	< 0,0001 ^α
Ποσοστό ανταποκρινόμενων βάσει CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5, 61,6)	0,0031 ^α
Μεταβολή από την έναρξη στην πρόπτωση, Μέση τιμή LS	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75, -1,22)	< 0,0001 ^β

CAS = Βαθμολογία κλινικής δραστηριότητας, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ITT = πρόθεση θεραπείας, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων

Σημείωση: Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αφορούν τον υπό μελέτη οφθαλμό για το ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς την πρόπτωση, το ποσοστό συνολικά ανταποκρινόμενων και το ποσοστό ανταποκρινόμενων βάσει CAS.

Ποσοστό συνολικά ανταποκρινόμενων = ως συνολικά ανταποκρινόμενοι ορίζονται τα άτομα που επιτυγχάνουν μείωση ≥ 2 βαθμών στη βαθμολογία CAS και μείωση ≥ 2 mm στην πρόπτωση από την έναρξη, χωρίς αντίστοιχη επιδείνωση (αύξηση ≥ 2 βαθμών/mm) στην CAS ή στην πρόπτωση του έτερου οφθαλμού την εβδομάδα 24.

Ποσοστό ανταποκρινόμενων βάσει CAS = Ως ανταποκρινόμενοι βάσει CAS ορίζονται τα άτομα που επιτυγχάνουν μείωση σε βαθμολογία CAS 0 ή 1 την εβδομάδα 24.

^a Η τιμή-p εκτιμήθηκε από τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel προσαρμοσμένη με βάση τον παράγοντα στρωματοποίησης της τυχαιοποίησης (κατάσταση χρήσης καπνού).

^b Η τιμή-p προέρχεται από ανάλυση ενός μεικτού μοντέλου για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με μη δομημένο πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης που περιελάμβανε τη μεταβολή από την τιμή έναρξης ως εξαρτώμενη μεταβλητή και τις ακόλουθες συμμεταβλητές: Τιμή έναρξης, ομάδα θεραπείας, κατάσταση χρήσης καπνού, επίσκεψη, επίσκεψη ανά θεραπεία και αλληλεπιδράσεις επίσκεψης ανά τιμή έναρξης.

Χρόνια θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια

Η μελέτη Φάσης IV (HZNP-TEP-403) περιελάμβανε 62 εγγεγραμμένους ασθενείς με χρόνια θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια (42 τυχαιοποιήθηκαν στη τεπροτουμουμάμπη και 20 σε εικονικό φάρμακο). Οι ασθενείς με χρόνια θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια είχαν διάμεσο χρόνο 5,18 ετών από τη διάγνωση με ΘΟ, μέση πρόπτωση 24,40 mm στον υπό μελέτη οφθαλμό και μέση βαθμολογία 0,4 στον δείκτη CAS για τον υπό μελέτη οφθαλμό. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη ήταν τα εξής: διάμεση ηλικία 49 έτη (εύρος 18 έως 75), 85,5% ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών, 14,5% ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, 80,6% γυναίκες και 87,1% μη καπνιστές.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη HZNP-TEP-403 ήταν η μέση μεταβολή από την έναρξη στην πρόπτωση την εβδομάδα 24 στον υπό μελέτη οφθαλμό. Το πρώτο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς την πρόπτωση, οριζόμενο ως το ποσοστό συμμετεχόντων με μείωση της πρόπτωσης ≥ 2 mm από την τιμή έναρξης στον υπό μελέτη οφθαλμό, χωρίς επιδείνωση (αύξηση ≥ 2 mm) της πρόπτωσης στον έτερο οφθαλμό την εβδομάδα 24.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης HZNP-TEP-403 συνοψίζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Επισκόπηση των παραμέτρων αποτελεσματικότητας στη μελέτη HZNP-TEP-403 την εβδομάδα 24 (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

	Τεπροτουμουμάμπη (N = 42)	Εικονικό φάρμακο (N = 20)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή-p
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο				
Μεταβολή από την έναρξη στην πρόπτωση την εβδομάδα 24, Μέση τιμή LS	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28, -0,69)	0,0004 ^a
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο				
Ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς την πρόπτωση, %	61,9	25,0	36,9 (5,4, 59,2)	0,0134 ^b
Μεταβολή από την έναρξη στην οπτική λειτουργικότητα βάσει του ερωτηματολογίου GO-QoL, Μέση τιμή LS	8,73	2,41	6,31 (0,57, 12,06)	0,0318 ^a

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GO-QoL = Ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής στην οφθαλμοπάθεια Graves, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων

Σημείωση: Για τα ποσοστά ανταποκρινόμενων, ένας συμμετέχων που δεν προσήλθε για αξιολόγηση την εβδομάδα 24 θεωρήθηκε ως μη ανταποκρινόμενος.

Σημείωση: Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αφορούν τον υπό μελέτη οφθαλμό για τη μεταβολή από την έναρξη στην πρόπτωση την εβδομάδα 24 και το ποσοστό ανταποκρινόμενων ως προς την πρόπτωση.

^a Η τιμή-p προέρχεται από ανάλυση ενός μεικτού μοντέλου για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με μη δομημένο πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης που περιελάμβανε τη μεταβολή από την τιμή έναρξης ως εξαρτώμενη μεταβλητή και τις ακόλουθες συμμεταβλητές: Τιμή έναρξης, ομάδα θεραπείας, επίσκεψη, επίσκεψη ανά θεραπεία και αλληλεπιδράσεις επίσκεψης ανά τιμή έναρξης.

^b Η τιμή-p προέκυψε από ακριβή έλεγχο του Fisher. Το εικονικό φάρμακο ήταν η ομάδα αναφοράς για την ανάλυση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TEPEZZA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ανοσογονικότητα

Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (OPTIC), στην οποία η τεπροτουμουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλέβια επί μια περίοδο 24 εβδομάδων σε συμμετέχοντες με ενεργή ΘΟ, το 4,9% (2 από τους 41) των συμμετεχόντων βρέθηκε θετικό για δεσμευτικά αντισώματα κατά του φαρμάκου σε επισκέψεις μετά την έναρξη. Δεν παρατηρήθηκε εμφανής επίδραση των ADA στην αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια ή τη φαρμακοκινητική.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τεπροτουμουμάμπης περιγράφηκε μέσω ενός δι-διαμερισματικού μοντέλου φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού. Με βάση δεδομένα από 10 υγιή άτομα που έλαβαν εφάπαξ ενδοφλέβια δόση (1.500 mg) και 176 ασθενείς με ΘΟ (πρώτη έγχυση 10 mg/kg ακολουθούμενη από 7 επαναλαμβανόμενες δόσεις των 20 mg/kg Q3W), η τεπροτουμουμάμπη ακολουθεί δοσοαναλογική φαρμακοκινητική. Ακολουθώντας το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (πρώτη έγχυση στα 10 mg/kg ακολουθούμενη από 7 επαναλαμβανόμενες δόσεις των 20 mg/kg Q3W), οι μέσες ($\pm$ SD) εκτιμήσεις για την AUC_{ss}, τη μέγιστη C_{max,ss} και την ελάχιστη C_{min,ss} συγκέντρωση της τεπροτουμουμάμπης ήταν 139 ($\pm$ 27) mg×hr/ml, 675 ($\pm$ 147) mcg/ml και 159 ($\pm$ 38) mcg/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ακολουθώντας το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα της τεπροτουμουμάμπης, η εκτιμώμενη μέση ($\pm$ SD) ΦΚ πληθυσμού για τον όγκο κατανομής της τεπροτουμουμάμπης ήταν 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της τεπροτουμουμάμπης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Ωστόσο, αναμένεται ότι η τεπροτουμουμάμπη υφίσταται μεταβολισμό μέσω πρωτεόλυσης.

Αποβολή

Ακολουθώντας το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα της τεπροτουμουμάμπης, η εκτιμώμενη μέση ($\pm$ SD) ΦΚ πληθυσμού για την κάθαρση της τεπροτουμουμάμπης ήταν 0,27 ($\pm$ 0,07) l/ημέρα και για την ημιζωή αποβολής ήταν 22 ($\pm$ 4) ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά συναφείς διαφορές στη φαρμακοκινητική της τεπροτουμουμάμπης μετά τη χορήγηση της τεπροτουμουμάμπης με βάση την ηλικία του ασθενούς (18–80 ετών), το φύλο, την εθνοτική καταγωγή, τη νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα χολερυθρίνης, τα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή τα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT). Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, παρουσιάστηκαν μη δυσμενείς, αναστρέψιμη θυμική ατροφία, μειωμένη αλκαλική φωσφατάση ορού και μικρότερες

αυξήσεις σωματικού βάρους στα ζώα, σε έκθεση παρόμοια με την έκθεση στους ανθρώπους στην προτεινόμενη κλινική δόση.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Το δυναμικό καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης της τεπροτουμουμάμπης δεν αξιολογήθηκε.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικά ευρήματα ή τοξικότητα στα όργανα αναπαραγωγής των θηλυκών ή αρσενικών ζώων σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus.

Εμβρυϊκή τοξικότητα

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης, χορηγήθηκε ενδοφλεβίως τεπροτουμουμάμπη σε επτά εγκύους πιθήκους cynomolgus σε ένα επίπεδο δόσης (8,3 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους με βάση την AUC) μία φορά την εβδομάδα από την ημέρα κύησης 20 έως το τέλος της κύησης. Η επίπτωση αποβολής ήταν υψηλότερη για την ομάδα θεραπείας με τεπροτουμουμάμπη (2 στα 7 έμβρυα, 28,6%) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (1/6, 16,7%). Η τεπροτουμουμάμπη προκάλεσε μειωμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της κύησης, μειωμένο μέγεθος και βάρος εμβρύου στην καισαρική τομή, μειωμένο βάρος και μέγεθος πλακούντα και μειωμένο όγκο αμνιακού υγρού. Πολλαπλές εξωτερικές και σκελετικές ανωμαλίες παρατηρήθηκαν σε κάθε εκτεθειμένο έμβρυο, οι οποίες περιελάμβαναν παραμορφωμένο κρανίο, μικρή απόσταση μεταξύ των ματιών, μικρογναθία, στενή μύτη στραμμένη προς τα κάτω και ανωμαλίες οστεοποίησης των οστών του κρανίου, των στερνικών τμημάτων, των καρπιαίων οστών, των οστών του ταρσού και των οδόντων. Η δοκιμαστική δόση ήταν η δόση της μητέρας στο επίπεδο όπου δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις.

Με βάση τον μηχανισμό δράσης της τεπροτουμουμάμπης, ο οποίος είναι η αναστολή της σηματοδότησης από τον IGF-1R, η έκθεση στη τεπροτουμουμάμπη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο.

Τοξικότητα σε νεαρά ζώα

Σε νεαρούς πιθήκους cynomolgus (ηλικίας 11-14 μηνών), η θεραπεία με τεπροτουμουμάμπη επί 13 εβδομάδες οδήγησε σε μειωμένη οστική μάζα (περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα και πυκνότητα οστών), στενότερα οστά με λεπτότερους φλοιούς που αποδίδονται σε μειωμένη περιοστική ανάπτυξη, καθώς και μειωμένες αυξήσεις σωματικού βάρους με ορισμένα σημεία αναστρεψιμότητας μετά από 13 εβδομάδες ανάρρωσης. Τα ευρήματα αυτά προέκυψαν σε εκθέσεις παρόμοιες με την έκθεση σε ενήλικους ανθρώπους στην προτεινόμενη κλινική δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Πολυσορβικό 20 (E432)

Τρεαλόζη διϋδρική

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Λυοφιλοποιημένη κόνις σε κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια

Ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος στο φιαλίδιο έχει καταδειχθεί για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C) ή έως και 48 ώρες σε συνθήκες φύλαξης στους 2 °C έως 8 °C.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος στον ασκό έγχυσης έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ακολουθούμενες από 24 ώρες σε συνθήκες φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση και η αραιώση έχουν πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν έχει φυλαχθεί στο ψυγείο πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έγχυση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 20 ml, με γκρίζο πώμα εισχώρησης (χλωροβουτύλιο επικαλυμμένο με fluotec) και σφράγιση αλουμινίου με κόκκινο ματ αποσπώμενο πώμα πολυπροπυλενίου.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το TEPEZZA θα πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής ώστε να διασφαλίζεται η στείριότητα του παρασκευασμένου διαλύματος.

Μετά την ανασύσταση, η τεπροτουμουμάμπη είναι ένα σχεδόν άχρωμο ή ανοιχτό καφέ, διαυγές έως ιριδίζον διάλυμα που είναι ελεύθερο ξένης σωματιδιακής ύλης. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το φιαλίδιο θα πρέπει να απορρίπτεται εάν υπάρχει σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμός. Ανατρέξτε στην παράγραφο 6.3 για τη σταθερότητα μετά την ανασύσταση.

Παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση

Βήμα 1: Υπολογίστε τη δόση (mg) και προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για τη δόση των 10 ή 20 mg/kg με βάση το βάρος του ασθενούς. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg τεπροτουμουμάμπη.

Βήμα 2: Με χρήση κατάλληλης άσηπτης τεχνικής, πραγματοποιήστε την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 10 ml ύδατος για ενέσιμα. Βεβαιωθείτε ότι η ροή του αραιωτικού δεν κατευθύνεται επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι, η οποία έχει εμφάνιση πάστας. Μην ανακινείτε, αλλά αναδεύστε ήπια το διάλυμα περιστρέφοντας το φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί η λυοφιλοποιημένη κόνις. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συνολικό όγκο 10,5 ml. Αναρροφήστε 10,5 ml ανασυσταθέντος διαλύματος ώστε να λάβετε 500 mg. Μετά την ανασύσταση, η τελική συγκέντρωση είναι 47,6 mg/ml.

Βήμα 3: Πριν από την έγχυση, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Για να παρασκευάσετε το αραιωμένο διάλυμα, χρησιμοποιήστε ασκούς έγχυσης των 100 ml για δόση μικρότερη των 1.800 mg και ασκούς έγχυσης των 250 ml για δόση μεγαλύτερη ή ίση με 1.800 mg. Για να διατηρηθεί σταθερός όγκος στον ασκό έγχυσης, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα για να αφαιρεθεί το ισοδύναμο του υπολογισμένου όγκου έως την ποσότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος που θα εισαχθεί στον ασκό έγχυσης. Ο όγκος του διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που αναρροφάται πρέπει να απορρίπτεται.

Βήμα 4: Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο από ένα ή περισσότερα ανασυσταθέντα φιαλίδια με βάση το βάρος του ασθενούς (σε kg) και μεταφέρετέ τον σε έναν ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε. Εάν έχει φυλαχθεί στο ψυγείο πριν από τη χορήγηση, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έγχυση. Απαιτείται προσοχή για τη διασφάλιση της στεριότητας του παρασκευασμένου διαλύματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ της τεπροτουμουμάμπης και ασκών πολυαιθυλενίου (PE), χλωριούχου πολυβινυλίου (PVC), πολυουρεθάνης (PUR) ή πολυολεφίνης (PO) και σετ ενδοφλέβιας χορήγησης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1941/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Δανία

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από τη χρήση του TEPEZZA σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την αρμόδια εθνική αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει τους εξής στόχους:

- Παροχή πληροφοριών στους επαγγελματίες υγείας για τους κινδύνους της επιβαρυνμένης ακοής και της εμβρυϊκής τοξικότητας.
- Παροχή πληροφοριών στους ασθενείς για τους κινδύνους της επιβαρυνμένης ακοής και της εμβρυϊκής τοξικότητας.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το TEPEZZA, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που συμμετέχουν στη φροντίδα ασθενών οι οποίοι θα λάβουν θεραπεία με το TEPEZZA έχουν πρόσβαση στο ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες υγείας
- Πακέτο πληροφοριών ασθενούς

Εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες υγείας:

- Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγός για επαγγελματίες υγείας

• Οδηγός για επαγγελματίες υγείας

- Τι είναι γνωστό σχετικά με την ασφάλεια του TEPEZZA σε σχέση με την επιβαρυνμένη ακοή και την εμβρυϊκή τοξικότητα.
- Διαχείριση των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων της επιβαρυνμένης ακοής.
- Προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με τη θεραπεία με το TEPEZZA, ο ιατρός θα συζητήσει με τον ασθενή τα εξής:
 - Το TEPEZZA ενδέχεται να προκαλέσει επιβαρυνμένη ακοή και λεπτομέρειες σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα που πρέπει να προσέχει.
 - Απαιτούμενη παρακολούθηση για επιβαρυνμένη ακοή και κατάλληλη διαχείριση.
 - Ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει ιατρική συμβουλή το συντομότερο δυνατόν εάν παρουσιάσει μεταβολές στην ακοή.
 - Το TEPEZZA μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο έμβρυο.
 - Ασθενείς που εξετάζουν το ενδεχόμενο θεραπείας με το TEPEZZA θα πρέπει να ενημερώσουν τον ιατρό αν είναι έγκυες.
 - Σημασία χρήσης κατάλληλης αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TEPEZZA.

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το TEPEZZA θα πρέπει να ειδοποιηθούν χωρίς καθυστέρηση τον ιατρό εάν μείνουν έγκυες.
- Ο επαγγελματίας υγείας θα παρέχει τον Οδηγό ασθενούς και το Φύλλο οδηγιών χρήσης στον ασθενή.

Το πακέτο πληροφοριών ασθενούς:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Οδηγός ασθενούς
- **Οδηγός ασθενούς:**
 - Περιγραφή του κινδύνου επιβαρυνμένης ακοής και τα βασικά σημεία και συμπτώματα.
 - Περιγραφή των ενεργειών που πρέπει να γίνουν εάν παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα επιβαρυνμένης ακοής.
 - Πληροφορίες σχετικά με την αξιολόγηση της ακοής από τον ιατρό πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με το TEPEZZA.
 - Οδηγίες για την αναζήτηση ιατρικής φροντίδας εάν παρουσιαστούν προβλήματα ακοής ή επιδείνωση υφιστάμενων προβλημάτων ακοής.
 - Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο βλάβης σε ένα αγέννητο παιδί.
 - Οδηγίες για ενημέρωση του ιατρού εάν μια ασθενής μείνει έγκυος πριν από την έναρξη θεραπείας με το TEPEZZA.
 - Οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TEPEZZA.
 - Οδηγίες για ενημέρωση του ιατρού χωρίς καθυστέρηση εάν μια ασθενής μείνει έγκυος στο διάστημα που λαμβάνει το TEPEZZA.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΕΡΕΖΖΑ 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τεπροτουμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg τεπροτουμουμάμπη.
Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 47,6 mg/ml τεπροτουμουμάμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσорβικό 20 (E432), τρεαλόζη διϋδρική. Βλ. το
φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1941/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille έγινε αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TEPEZZA 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
τεπροτουμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg τεπροτουμουμάμπη.
Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 47,6 mg/ml τεπροτουμουμάμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσорβικό 20 (E432), τρεαλόζη διϋδρική. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV μετά από ανασύσταση και αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου φαρμάκου.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1941/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

TEPEZZA 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τεπροτουμουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TEPEZZA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το TEPEZZA
3. Πώς χορηγείται το TEPEZZA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TEPEZZA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TEPEZZA και ποια είναι η χρήση του

Το TEPEZZA περιέχει τεπροτουμουμάμπη, έναν τύπο πρωτεΐνης (μονοκλωνικό αντίσωμα).

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας (ΘΟ).

Η ΘΟ είναι μια αυτοάνοση πάθηση στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα (η φυσική άμυνα του οργανισμού) επιτίθεται στους μύες και στο λίπος γύρω από τα μάτια. Μια πρωτεΐνη που ονομάζεται IGF-1R βρίσκεται στους μύες και στο λίπος γύρω από τα μάτια. Σε άτομα με ΘΟ, το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιεί το IGF-1R, προκαλώντας φλεγμονή και οίδημα που μπορεί να ωθήσει τα μάτια προς τα εμπρός, κάνοντάς τα να εξέχουν προς τα έξω. Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε διπλή όραση (διπλωπία) και, σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη της όρασης.

Η δραστική ουσία στο TEPEZZA, η τεπροτουμουμάμπη, αποκλείει την πρωτεΐνη IGF-1R. Αυτό εμποδίζει το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στους ιστούς μυών και λίπους γύρω από τα μάτια, πράγμα που βοηθά στη μείωση του οιδήματος, στην ανακούφιση της πίεσης γύρω από τα μάτια και στη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το TEPEZZA

Μην χρησιμοποιήσετε το TEPEZZA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη τεπροτουμουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη»).

Εάν έχετε αμφιβολίες, μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το TEPEZZA.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το TEPEZZA εάν:

- έχετε ιστορικό προβλημάτων ακοής ή εάν χρησιμοποιείτε βοηθήματα ακοής
- έχετε ευαισθησία στους δυνατούς θορύβους
- έχετε διαβήτη ή προδιαβήτη
- έχετε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου
- είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί
- καπνίζετε
- είχατε ποτέ υψηλή αρτηριακή πίεση

Θα πρέπει να διακόψετε το κάπνισμα πριν αρχίσετε τη θεραπεία και ο γιατρός σας μπορεί να χρειάζεται να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τα οφέλη και τους κινδύνους του TEPEZZA και θα σας παρέχει έναν «Οδηγό ασθενούς» για να σας βοηθήσει να κατανοήσετε τον κίνδυνο ανάπτυξης προβλημάτων ακοής και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Θα βρίσκεστε υπό παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 90 λεπτά μετά από αυτήν για να ελεγχθεί αν παρουσιάσετε αντίδραση στην έγχυση. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παρουσιάσετε συμπτώματα μιας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, ιδιαίτερα αν αυτό προκύψει μετά την περίοδο παρακολούθησης. Τα συμπτώματα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση παρατίθενται στις «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4.

Υψηλό σάκχαρο αίματος (υπεργλυκαιμία)

Το TEPEZZA μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων σακχάρου αίματος, ιδιαίτερα αν έχετε ήδη διαβήτη ή προδιαβήτη (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγχει τα επίπεδα σακχάρου αίματος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Εάν το σάκχαρο στο αίμα σας δεν ελέγχεται καλά με την τρέχουσα αντιδιαβητική αγωγή σας, μιλήστε με τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να φροντίσετε να υπάρχει κατάλληλη διαχείριση του σακχάρου αίματός σας πριν ξεκινήσετε θεραπεία με το TEPEZZA.

Προβλήματα ακοής

Το TEPEZZA μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην ακοή σας, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής απώλειας ακοής, τα οποία ενδέχεται να είναι μόνιμα. Τα συμπτώματα προβλημάτων ακοής αναφέρονται στην παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες». Εάν έχετε ήδη προβλήματα ακοής, τα συμπτώματά σας μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν παρατηρήσετε μεταβολές στην ακοή σας οποιαδήποτε στιγμή.

Θα πρέπει να αποφεύγετε τους δυνατούς θορύβους κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ακοή σας θα παρακολουθείται με μια εξέταση ακοής πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν χρειάζονται πρόσθετες εξετάσεις ακοής και θα παρακολουθεί την ακοή σας για 6 μήνες αφού ολοκληρώσετε τη θεραπεία. Εάν παρουσιάζετε απώλεια ακοής που απαιτεί ιατρική θεραπεία, επηρεάζει την ικανότητά σας να εκτελείτε καθημερινές εργασίες ή επιδεινώνεται, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία σας με το TEPEZZA.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Το TEPEZZA μπορεί να επιδεινώσει υπάρχουσα φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΦΝΕ), φλεγμονή του παχέος εντέρου και του ορθού, συμπεριλαμβανομένων της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία μιας έξαρσης της ΦΝΕ (βλ. παράγραφο 4), ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική φροντίδα το συντομότερο δυνατό.

Παιδιά και έφηβοι

Το TEPEZZA δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια και το όφελος αυτού του φαρμάκου δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Άλλα φάρμακα και TEPEZZA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται φάρμακα που μπορείτε να πάρετε χωρίς ιατρική συνταγή και φυτικά σκευάσματα.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας αν παίρνετε φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν την ακοή σας, όπως:

- ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. αμινογλυκοσίδες ή βανκομυκίνη),
- φάρμακα που περιέχουν πλατίνη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου,
- διουρητικά χάπια (διουρητικά της αγκύλης) που χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση της περίσσειας υγρών.

Η χρήση τους μαζί με το TEPEZZA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων ακοής.

Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη

Κύηση

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος. Το TEPEZZA μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί σας.

Αντισύλληψη

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με το TEPEZZA και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία σας.

Θηλασμός

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό αν αυτό το φάρμακο περνά στο ανθρώπινο γάλα και ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει δεν είναι γνωστός. Εάν σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το TEPEZZA μπορεί να παρουσιάσετε κόπωση ή πονοκεφάλους. Αυτό μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγείτε αυτοκίνητο και μη χειρίζεστε μηχανήματα εάν παρουσιάζετε αυτά τα συμπτώματα.

Το TEPEZZA περιέχει πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 1,05 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε 10,5 ml όγκου. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το TEPEZZA

Αυτό το φάρμακο χορηγείται σε ίδρυμα υγειονομικής περίθαλψης υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας.

Θα λάβετε οκτώ εγχύσεις χορηγούμενες μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες. Η δόση του TEPEZZA εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος.

Ένας γιατρός ή νοσοκόμος θα σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο ως ενδοφλέβια έγχυση (χορήγηση με σταγόνες στη φλέβα σας). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη διάρκεια της έγχυσης.

Εάν χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα TEPEZZA

Το TEPEZZA σας χορηγείται από επαγγελματίες υγείας και είναι απίθανο να σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα αν είναι απαραίτητο.

Εάν παραλειφθεί μία δόση του TEPEZZA

Εάν παραλείψετε μία δόση, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για να σας συμβουλέψει και να προγραμματίσει ένα νέο ραντεβού για να λάβετε το TEPEZZA. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να σας χορηγηθεί η επόμενη δόση.

Εάν διακόψετε τη θεραπεία με το TEPEZZA

Μην διακόψετε τη θεραπεία με το TEPEZZA εκτός και αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια ή μετά την έγχυση:

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (Συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Μπορεί να παρουσιάσετε συμπτώματα όπως:

- δυσκολία στην αναπνοή ή πόνο στο στήθος
- ερυθρότητα ή αναψοκοκκίνισμα του δέρματος ή εξάνθημα
- ρίγη ή τρέμουλο
- αίσθημα αδιαθεσίας
- ζάλη
- γρήγορο καρδιακό παλμό
- απώλεια αισθήσεων

Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή πηγαίνετε στο πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

Πολύ υψηλό σάκχαρο αίματος (υπεργλυκαιμία)

Το TEPEZZA μπορεί να προκαλέσει μη ελεγχόμενη υπεργλυκαιμία, ειδικά εάν ήδη έχετε διαβήτη ή προδιαβήτη. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ή πηγαίνετε στο πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν παρουσιάσετε σημεία πολύ υψηλού σακχάρου αίματος, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα εξής:

- διαβητική κετοξέωση (όχι συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα) - μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση σε άτομα με διαβήτη όπου η έλλειψη ινσουλίνης προκαλεί αύξηση στα επίπεδα σακχάρου αίματος και τις κετόνες. Τα πρώιμα συμπτώματα περιλαμβάνουν έντονη δίψα και ούρηση συχνότερα από το κανονικό. Μπορεί να παρουσιάσετε άλλα συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο, αίσθημα κόπωσης ή σύγχυσης, πόνο στο στομάχι, γρηγορότερη ή βαθύτερη αναπνοή και αναπνοή με φρουτώδη οσμή.
- υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση (μη γνωστής συχνότητας, η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) - σοβαρή κατάσταση που προκύπτει όταν το σάκχαρο του αίματος είναι υπερβολικά υψηλό επί αρκετές ημέρες ή εβδομάδες, οδηγώντας σε σοβαρή αφυδάτωση και σύγχυση.

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό το συντομότερο δυνατό εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

Προβλήματα ακοής

Μπορεί να παρουσιάσετε συμπτώματα όπως:

Συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα βουλωμένων αυτιών ή πίεση στο αυτί (ωτική δυσφορία)
- μερική ή ολική απώλεια ακοής
- κουδούνισμα ή βουητό στα αυτιά (εμβοές)
- ακούτε τη φωνή σας πιο δυνατή από το κανονικό
- πνιχτή ακοή

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- βλάβη στο τύμπανο του αυτιού
- αυξημένη ευαισθησία σε συγκεκριμένους ήχους

Επιδείνωση φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Όχι συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένο αριθμό υδαρών κοπράνων με πόνο ή κράμπες στο στομάχι ή αίμα στα κόπρανα.

Βλ. επίσης παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» για περισσότερες πληροφορίες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Οι περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μυϊκές κράμπες
- διάρροια
- απώλεια μαλλιών
- αίσθημα έντονης κόπωσης ή έλλειψη ενέργειας

- ανακάτεμα (ναυτία)
- πονοκέφαλος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ξηρό δέρμα
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- COVID-19
- υψηλό σάκχαρο αίματος
- απώλεια βάρους
- σακχαρώδης διαβήτης
- διαχωρισμός νυχιών, θραύση ή αποκόλληση από την κοίτη του νυχιού
- απώλεια φρυδιών ή βλεφαρίδων
- προ-διαβήτης
- αποχρωματισμός νυχιών
- απουσία μίας ή δύο περιόδων
- ακανόνιστες περίοδοι
- περίοδοι με μεγάλη αιμορραγία
- περίοδοι με μικρότερη αιμορραγία
- πόνος ή κράμπες κατά τη διάρκεια της περιόδου

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- είσφρυση όνυχα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TEPEZZA

Το TEPEZZA φυλάσσεται από τους επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κλειστά φιαλίδια:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TEPEZZA

- Η δραστική ουσία είναι η τεπροτουμουάμπη.
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg τεπροτουμουάμπη.

Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 20 (E432) και τρεαλόζη διϋδρική. Βλ. παράγραφο 2 «Το TEPEZZA περιέχει πολυσορβικό».

Εμφάνιση του TEPEZZA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το TEPEZZA είναι κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, η οποία παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα εισχώρησης και περιέχει 500 mg τεπροτουμουμάμπη. Η κόνις είναι μια λευκή έως υπόλευκη κόνις που παρέχεται σε φιαλίδιο μίας δόσης. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Παρασκευαστής

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

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

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Slovenija

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το TEPEZZA θα πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής ώστε να διασφαλίζεται η στειρότητα του παρασκευασμένου διαλύματος.

Παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση

Βήμα 1: Υπολογίστε τη δόση (mg) και προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για τη δόση των 10 ή 20 mg/kg με βάση το βάρος του ασθενούς. Κάθε φιαλίδιο TEPEZZA περιέχει 500 mg τεπροτουμουμάμης.

Βήμα 2: Με χρήση κατάλληλης άσηπτης τεχνικής, πραγματοποιήστε την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 10 ml ύδατος για ενέσιμα. Βεβαιωθείτε ότι η ροή του αραιωτικού δεν κατευθύνεται επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι, η οποία έχει εμφάνιση πάστας. Μην ανακινείτε, αλλά αναδεύστε ήπια το διάλυμα περιστρέφοντας το φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί η λυοφιλοποιημένη κόνις. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συνολικό όγκο 10,5 ml. Αναρροφήστε 10,5 ml ανασυσταθέντος διαλύματος ώστε να λάβετε 500 mg. Μετά την ανασύσταση, η τελική συγκέντρωση είναι 47,6 mg/ml.

Βήμα 3: Πριν από την έγχυση, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Για να παρασκευάσετε το αραιωμένο διάλυμα, χρησιμοποιήστε ασκούς έγχυσης των 100 ml για δόση μικρότερη των 1.800 mg και ασκούς έγχυσης των 250 ml για δόση μεγαλύτερη ή ίση με 1.800 mg. Για να διατηρηθεί σταθερός όγκος στον ασκό έγχυσης, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα για να αφαιρεθεί το ισοδύναμο του όγκου έως την ποσότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος που θα εισαχθεί στον ασκό έγχυσης. Ο όγκος του διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που αναρροφάται πρέπει να απορρίπτεται.

Βήμα 4: Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο από ένα ή περισσότερα ανασυσταθέντα φιαλίδια με βάση το βάρος του ασθενούς (σε kg) και μεταφέρετέ τον σε έναν ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε. Εάν έχει φυλαχθεί στο ψυγείο πριν από τη χορήγηση, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έγχυση. Απαιτείται προσοχή για τη διασφάλιση της στειρότητας του παρασκευασμένου διαλύματος.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ της τεπροτουμουμάμης και ασκών πολυαιθυλενίου (PE), χλωριούχου πολυβινυλίου (PVC), πολυουρεθάνης (PUR) ή πολυολεφίνης (PO) και σετ ενδοφλέβιας χορήγησης.

Εμφάνιση κατά την ανασύσταση

Μετά την ανασύσταση, το TEPEZZA είναι ένα σχεδόν άχρωμο ή ανοιχτό καφέ, διαυγές έως ιριδίζον διάλυμα που είναι ελεύθερο ξένης σωματιδιακής ύλης. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το φιαλίδιο θα πρέπει να απορρίπτεται εάν υπάρχει σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμός.

Αποθήκευση του ανασυσταθέντος και αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος στο φιαλίδιο έχει καταδειχθεί για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C) ή έως και 48 ώρες σε συνθήκες ψύλαξης στους 2 °C έως 8 °C.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος στον ασκό έγχυσης έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ακολουθούμενες από 24 ώρες σε συνθήκες ψύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση και η αραιώση έχουν πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν έχει φυλαχθεί στο ψυγείο πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έγχυση.

Τρόπος χορήγησης

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση (push) ή ταχεία ένεση (bolus).
- Πριν από την έγχυση:
 - η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί με ύδωρ για ενέσιμα.
 - Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση.
- Το TEPENZA δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Για τις πρώτες 2 εγχύσεις, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια σε διάστημα τουλάχιστον 90 λεπτών. Εάν είναι καλά ανεκτό, ο ελάχιστος χρόνος για τις επόμενες εγχύσεις μπορεί να μειωθεί σε 60 λεπτά.
- Εάν η έγχυση των 60 λεπτών δεν είναι καλά ανεκτή, ο ελάχιστος χρόνος για τις επόμενες εγχύσεις θα πρέπει να παραμείνει στα 90 λεπτά, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί και συνιστάται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τις επόμενες εγχύσεις.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.