

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TEPEZZA 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 500 mg teprotumumabi (*teprotumumabum*). Teprotumumab on inimese IgG1 monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 47,6 mg/ml (500 mg / 10,5 ml) teprotumumabi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 1,05 mg polüsorbaat 20-t ühes 10,5 ml-s manustamiskõlblikuks muudetud annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber)

Valge kuni valkjaskas lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TEPEZZA on näidustatud mõõduka kuni raske Graves'i orbitopaatia raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi selle ravimiga peab alustama ja jälgima Graves'i orbitopaatia (*thyroid eye disease*, TED) diagnoosimise ja ravi alal kogenud arst. Seda peab manustama tervishoiutöötaja, see peab toimuma arsti järelevalve all ning tagatud peab olema juurdepääs asjakohasele meditsiiniabile, et hallata infusiooniga seotud reaktsioone.

Annustamine

Annustamine põhineb patsiendi tegelikul kehakaalul. Soovitav algannus on 10 mg kehakaalu kg kohta ja seejärel edasised 7 lisaannust 20 mg kehakaalu kg kohta iga kolme nädala tagant intravenoosse infusioonina.

Esimesel kahel infusioonil manustatakse lahjendatud lahus intravenoosse infusioonina vähemalt 90 minuti jooksul. Kui ravim on hästi talutav, võib 3. kuni 8. infusiooni iga kolme nädala tagant manustada 60 minuti jooksul (vt „Manustamisviis“). Kliinilist ravivastust on oodata 8 raviannuse järel. Kui selle raviskeemiga ravivastust ei saavutata, ei tohi lisaannuseid manustada.

Soovitav premedikatsioon

Patsientidele, kellel tekivad kahe esimese teprotumumabi infusiooni ajal kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid või infusiooniga seotud reaktsioonid, on soovitatav premedikatsioon antihistamiinide, antipüreetikumide või kortikosteroididega ja/või kõigi järgmiste infusioonide manustamine väiksema infusiooni kiirusega (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65 aasta vanustel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjuta üldjuhul oluliselt monoklonaalsete antikehade farmakokineetikat. Seetõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustus ei mõjuta üldjuhul oluliselt monoklonaalsete antikehade farmakokineetikat. Seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Teprotumumabi ei tohi ohutusprobleemide tõttu, mis on seotud võimaliku luutiheduse vähenemise ja kaaluübe vähenemisega, kasutada lastel alates sünnist kuni noorukieani, enne kui kasvamine on lõppenud (vt lõik 5.3).

Teprotumumabi ohutus ja efektiivsus kasvamise lõpetanud noorukitel vanuses kuni 18. aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

- Ravimit tuleb manustada intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.
- Enne infusiooni:
 - pulber tuleb süsteveega manustamiskõlblikuks muuta;
 - manustamiskõlblikku lahust tuleb seejärel lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses.
- TEPEZZA't ei tohi sama infusiooniteed kasutades manustada koos teiste ravimitega.
- Esimese kahe infusiooni puhul tuleb lahjendatud lahus manustada intravenoosse infusioonina vähemalt 90 minuti jooksul. Kui ravim on hästi talutav, võib edasiste infusioonide miinimumkestust vähendada 60 minutile.
- Kui patsient ei talu hästi 60-minutist infusiooni, peab edasiste infusioonide miinimumkestuseks jääma 90 minutit, infusiooni kiirust tuleb vähendada ja enne järgmisi infusioone on soovitatav premedikatsioon.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Teprotumumab võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone. Infusiooniga seotud reaktsioonidest on teatatud ligikaudu 4%-l teprotumumabiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.8).

Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida ükskõik millise infusiooni ajal või 90 minuti jooksul pärast infusiooni. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infusiooni vältel ja 90 minutit pärast infusiooni lõpetamist.

Pärast jälgimisperioodi tuleb patsientidele soovitada, et nad võtaksid ühendust oma tervishoiutöötajatega, kui ilmnevad infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomid, sh mööduv hüpertensioon, kuumatunne, tahhükardia, düspnoe, peavalu, kõhuvalu, lihasevalu, südame pekslemine, lööve, haptilised hallutsinatsioonid, unehalvatus, ninakinnisus, urtikaaria või kõhulahtisus.

Vastavalt infusiooniga seotud reaktsiooni raskusastmele tuleb infusioon katkestada või lõpetada ja alustada asjakohast ravi. Patsientidel, kellel tekib infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb kaaluda premedikatsiooni antihistamiini, antipüreetikumi ja/või kortikosteroidiga ja/või kõikide järgnevate infusioonide manustamist väiksema infusioonikiirusega.

Kuulmislangus

Teprotumumab võib põhjustada rasket kuulmislangust, sh kurtus, mis võib mõnel juhul olla püsiv. Teprotumumabi kliinilistes uuringutes (13,8%) ja turuletulekujärgselt on täheldatud kuulmislanguse juhte, sealhulgas kuulmise kaotus (teatatud kui kurtus, neurosensoorne kuulmislangus, ühepoolne kurtus, kuulmetõrve düsfunktsioon, avali kuulmetõrri, hüperakuusia, hüpakuusia, autofoonia ja tinnitus ning trummikile häire) (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb soovitada, et nad teataksid muutustest kuulmises viivitamata oma tervishoiutöötajale.

Olemasoleva kuulmislangusega patsientidel võivad ravi ajal teprotumumabiga või pärast ravi lõpetamist kuulmislanguse sümptomid süveneda. Nende patsientide puhul tuleb kaaluda ravi kasu/riski suhet.

Patsiendi kuulmist tuleb hinnata audiomeetria abil enne teprotumumabiga ravi alustamist (esimene infusioon), ravi ajal (kolmanda või neljanda infusiooni ajal) ja pärast ravi lõpetamist. Kui patsiendil tekivad ravi ajal subjektiivsed kuulmismuutused, on soovitatav vajaduse korral läbi viia täiendav audiomeetriline hindamine. Kõiki patsiente on soovitatav jälgida kuulmismuutuste suhtes 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Patsientidel, kellel tekivad kuulmismuutused, võib vaja olla pikendatud jälgimisperioodi, mille suhtes teeb otsuse raviarst.

Patsientidel, kellel tekib kuulmiskaotus, mis nõuab sekkumist, piirab patsiendi enesehooldusvõimet või mida peetakse sügavaks, tuleb tõsiselt kaaluda teprotumumabi kasutamise lõpetamist.

Samaaegne ravi

Teprotumumabi manustamisel patsientidele, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad ototoksilisust (nt aminoglükosiidid, vankomütsiin, platiinat sisaldavad keemiaravimid, lingudiureetikumid), peab olema ettevaatlik, kuna esineb potentsiaalne risk täiendavaks kuulmislanguseks.

Teprotumumabi ja ravimite vahel, mis teadaolevalt põhjustavad lihasespasme (nt antitüreoidsed ravimid, fluorokinoloonid, statiinid), ei ole koostoimeid tuvastatud (vt lõik 4.5).

Hüperglükeemia

Teprotumumabiga ravitud patsientidel võib tekkida hüperglükeemia. Hüperglükeemiaga seotud kõrvaltoimed hõlmavad vere glükoosisisalduse suurenemist, suhkurtõbe, glükoositaluvuse häireid ja glükeeritud hemoglobiini sisalduse suurenemist. TED topeltpimedates kliinilistes uuringutes esines hüperglükeemiat või sellega seotud kõrvaltoimeid 13,2%-l patsientidest (kellest 80%-l oli juba varem eeldiabeet või suhkurtõbi). Ühel patsiendil tekkis diabeetiline ketoatsidoos. Turuletulekujärgselt on täheldatud hüperosmolaarse hüperglükeemilise seisundi juhte ka eeldiabeedi ja diabeediga patsientidel (vt lõik 4.8).

Hüperglükeemiat ja sellega seotud kõrvaltoimeid tuleb vajadusel ravida glükeemiaravimitega. Enne infusiooni tuleb patsiente hinnata vere glükoosisisalduse suurenemise ja hüperglükeemia sümptomite suhtes ning neid tuleb teprotumumabiga ravi ajal jälgida. Hüperglükeemiaga või olemasoleva diabeediga patsiendid peavad enne teprotumumabi manustamist ja selle ajal saama asjakohast glükeemiaravi (vt lõik 4.8). Vere glükoosisisalduse jälgimine on soovitatav 6 kuud pärast teprotumumabiga ravi lõpetamist.

Olemasoleva põletikulise soolehaiguse ägenemine

Teprotumumab võib põhjustada olemasoleva põletikulise soolehaiguse ägenemist. Põletikulise soolehaigusega patsiente tuleb jälgida haiguse ägenemise suhtes. Kui kahtlustatakse põletikulise soolehaiguse ägenemist, tuleb kaaluda ravi lõpetamist. Olemasoleva põletikulise soolehaigusega patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja (vt lõik 4.8).

Rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimast teprotumumabi annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsientidele tuleb soovitada teprotumumabiga ravi ajaks suitsetamine maha jätta ja vältida suure intensiivsusega müra. Lisaks tuleb enne ravi ja ravi ajal teprotumumabiga hoida vererõhk kontrolli all.

Koolitusmaterjalid

Kõik arstid, kes kavatsevad TEPEZZA't välja kirjutada, peavad veenduma, et nad on saanud tervishoiutöötaja koolitusmaterjali ja on selle läbi lugenud. Arstid peavad patsientidega arutama ravimpreparaadi kasu ja riske ning andma neile patsiendile mõeldud juhendi. Patsiente tuleb teavitada, et nad pöörduksid viivitamata arsti poole, kui neil tekivad ravi ajal kuulmislanguse nähud või sümptomid. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja võtma rasestumise korral viivitamata ühendust raviarstiga.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 1,05 mg polüsorbaat 20-t ühes 10,5 ml-s manustamiskõlblikuks muudetud annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kuna teprotumumab eemaldatakse ainevahetusest proteolüütilise katabolismi teel, ei ole metaboolseid koostoimeid teiste ravimitega oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetodid

Rasestumisvõimelised naised peavad enne ravi alustamist, ravi ajal ja 6 kuud pärast teprotumumabi viimast annust kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (meetodid, mille tulemusel on rasestumise tõenäosus väiksem kui 1%).

Rasedus

Teprotumumabi kasutamise kohta rasedatel puuduvad piisavad andmed.

Loomkatsed on näidanud arengutoksilisust (vt lõik 5.3).

Tuginedes toimetehhanismile, mis inhibeerib insuliinitaolise kasvufaktori 1 retseptorit (IGF-1R) ja loomade arengu uuringutes täheldatud teratogeensele toimele, võib teprotumumab raseduse ajal manustatuna põhjustada kaasasündinud väärarenguid, nagu loote kasvupeetus ja arengu anomaaliad (vt lõik 5.3). Seetõttu on TEPEZZA raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kui patsient rasestub TEPEZZA võtmise ajal, tuleb ravi lõpetada ja patsienti teavitada võimalikust riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas teprotumumab eritub rinnapiima. Teprotumumab põhjustas loomadel arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Seetõttu on ettevaatusena parem vältida teprotumumabi kasutamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Teprotumumabi toimet fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3). Rasestumisvõimelistel naissoost osalejatel on kliiniliste uuringute käigus teatatud menstruatsioonitsükli häiretest (amenorröa, düsmenorröa, vererohke menstruatsioon, hüpomenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon) (vt lõik 4.8).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TEPEZZA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Teprotumumabi kasutamisega seoses on teatatud väsimusest ja peavalust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on lihasespasmid (27,6%), kõhulahtisus (14,5%), alopeetsia (13,2%), hüperglükeemia (13,2%), väsimus (12,5%), iiveldus (10,5%) ja peavalu (10,5%).

Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed, millest on teatatud, on diabeetiline ketoatsidoos (0,7%), konduktiivne kurtus (0,7%), kurtus (1,3%), ühepoolne kurtus (0,7%), kõhulahtisus (0,7%), infusiooniga seotud reaktsioon (0,7%), suhkurtõbi (2,6%) ja põletikuline soolehaigus (0,7%) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes teatatud ja spontaansete teadetenäidustena saadud kõrvaltoimed on loetletud allpool tabelis 1. Kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb 4-l platseebokontrolliga uuringul 285 patsiendiga (teprotumumab = 152 patsienti; platseebo = 133 patsienti). Patsientide ravi teprotumumabiga kestis

keskmiselt 148 päeva. Kliinilistest uuringutest saadud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõikidel kõrvaltoimete esinemissagedustel, kus osal kõrvaltoimetest võib olla muu põhjus peale ravimi, näiteks haigus, muud ravimeetodid või muud raviga mitteseotud põhjused.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ($> 1/10$)	Sage ($> 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($> 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		COVID-19			
Ainevahetus- ja toitumishäired		Suhkurtõbi ¹ , hüperglükeemia ¹ , vere glükoosisisalduse suurenemine ¹ , glükeeritud hemoglobiini sisalduse suurenemine ¹ , glükoositaluvuse häire ¹	Diabeetiline ketoatsidoos ¹		Hüperosmolaarne hüperglükeemiline seisund ^{1, 2}
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Düsgeusia			
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kurtus, hüpakuusia, neurosensoorne kuulmislangus, autofoonia, kuulmetõrve düsfunksioon, avali kuulmetõri, ebamugavustunne kõrvas, tinnitus	Konduktiivne kurtus, ühepoolne kurtus, hüperakuusia, trummikile häire		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus		Põletikuline soolehaigus ¹		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Naha kuivus, küünesäangi kahjustus, küüne värvimuutus, onühhoklaas, madaroos	Sissekasvanud küüs		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasespasmid				
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Amenorröa, hüpomenorröa, düsmenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon, vererohke menstruatsioon			

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (> 1/10)	Sage (> 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (> 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (> 1/10 000 kuni < 1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus				
Uuringud		Kehakaalu kaotus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsisistused		Infusiooniga seotud reaktsioon ¹			

¹ Vt allpool „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

² Täheldatud turuletuleku järgselt – esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioone täheldati 3,9%-l teprotumumabiga ravitud patsientidest ning need olid kõik kerged või mõõdukad ja mööduvad ning vajaduse korral raviti neid edukalt antihistamiinide ja/või kortikosteroididega. Infusiooniga seotud reaktsioonide korral võetavate meetmete kohta vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Kuulmislangus

Kliinilistes uuringutes hõlmab kuulmislangus kuulmisnõrkust (hüpakuusia (5,3%), tinnitus (3,3%), kurtus (1,3%), neurosensoorne hüpakuusia (1,3%) ja ühepoolne kurtus (0,7%), kuulmetõrve düsfunktsioon (1,3%), avali kuulmetõri (1,3%), autofoonia (1,3%), hüperakuusia (0,7%) ja trummikile häire (0,7%). Üks patsient (0,7%), kellel oli juba varem kuulmislangus, teatas neurosensoorse hüpakuusia juhus, mis viis teprotumumabi kasutamise lõpetamiseni. Lisaks teatas üks patsient (0,7%), kellel oli juba varem kuulmislangus, tõsisest konduktiivse kurtuse juhus, mis samuti põhjustas teprotumumabi kasutamise lõpetamise. Kuulmislanguse kliinilise ravi kohta vt lõik 4.4.

Hüperglükeemia

Kliinilistes uuringutes olid hüperglükeemia (5,3%) ja sellega seotud kõrvaltoimed, sh vere glükoosisisalduse suurenemine (3,3%), suhkurtõbi (2,6%), glükoositaluvuse häire (1,3%), glükeeritud hemoglobiini sisalduse suurenemine (2,0%), kerged või mõõdukad ning vajaduse korral raviti neid glükeemiaravimitega. Kliinilistes uuringutes teatati ühest diabeetilise ketoatsidoosi juhus (0,7%) ühel patsiendil, kes sai ühekordse annuse teprotumumabi. Turuletulekujärgselt on teatatud hüperosmolaarse hüperglükeemilise seisundi juhtudest. Suhkurtõve, diabeetilise ketoatsidoosi ja hüperosmolaarse hüperglükeemilise seisundi juhud esinesid kõik patsientidel, kellel oli juba varem diabeet või eeldiabeet ja muud kaasnevad haigused. Patsientidel, kellel on ravieelselt diabeet või eeldiabeet, võib esineda suuremaid hüperglükeemilisi kõikumisi, kuna insuliini ja IGF-1 retseptorid on homoloogsed ja neil on ühised pärisuunalised signaaliülekanne rajad. Soovitused hüperglükeemia raviks on esitatud lõigus 4.4.

Põletikuline soolehaigus

Uuringus TED01RV esines ühel teprotumumabiga ravitud osalejal, kellel oli juba enne ravi algust põletikuline soolehaigus, raske kõhulahtisus. See tõsine kõrvaltoime (0,7%) viis ravi lõpetamiseni, vt lõik 4.4.

Alopeetsia ja madaroos

Kliinilistes uuringutes esines alopeetsiat 13,2%-l ja madaroosi 2,0%-l teprotumumabiga ravitud patsientidest. Suurem osa juhtudest olid kerged. Patsientidel võib pärast teprotumumabiga ravi lõpetamist tekkida püsiv juuste väljalangemine.

Lihasespasmid

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lihasespasmid, mida esines 27,6%-l patsientidest. Mõned neist juhtudest tekkisid rohkem kui 4 kuud pärast viimast infusiooni ja kestsid üle 3 kuu. Enamik juhtumitest olid kerged, mööduvad ja lahenesid ravi vajamata ning olid hallatavad, ilma et ravi teprotumumabiga oleks pidanud katkestama.

Onühhoklaas

Kliinilistes uuringutes teatati 2,0%-l patsientidest onühhoklaasi esinemisest ja mõned neist juhtudest kestsid üle 3 kuu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Teprotumumabi üleannustamise korral ei ole teadaolevat antidooti. Ravi koosneb ravimpreparaadi kasutamise lõpetamisest ja toetavast ravist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC kood: L04AG13

Toimemehhanism

Teprotumumabi toimemehhanismi TED-ga patsientidel ei ole täielikult kirjeldatud. Teprotumumab seondub IGF-1R-iga ja blokeerib selle aktiveerimise ja signaaliülekande.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Teprotumumabi efektiivsust ja ohutust hinnati 287-l Graves'i orbitopaatiaga patsiendil neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J ja HZNP-TEP-403).

Kõigis uuringutes manustati patsientidele teprotumumabi esialgu 10 mg/kg intravenoosse infusioonina, millele järgnesid infusioonid 20 mg/kg iga 3 nädala järel, kokku 8 infusiooni.

Patsiendid pidid olema eutüreoidsed või nende türoksiini ja vaba trijoodtüroniini sisaldused pidid olema vähem kui 50% üle või alla normi. Välja jäeti patsiendid, kellel oli optiline neuropaatia.

Uuringutes ei lubatud osaleda patsientidel, keda oli ravitud immunosupressantidega (sh rituksimab, totsilizumab või mis tahes muu mittesteroidne immunosupressant 3 kuu jooksul enne sõelumist), ega neil, kes olid 4 nädala jooksul enne sõelumist kasutanud suukaudseid või intravenoosseid steroide. Samuti jäeti välja patsiendid, kes olid saanud silmakoopta kiiritusravi või Graves'i orbitopaatia kirurgilist ravi.

Aktiivne Graves'i orbitopaatia

Uuringud TED01RV, OPTIC ja OPTIC-J hõlmasid 225 aktiivse Graves'i orbitopaatiaga patsienti vanuses 18 aastat ja vanemad (111 randomiseeriti saama teprotumumabi ja 114 platseebot).

Aktiivse Graves'i orbitopaatiaga patsientidel oli keskmine aeg alates TED diagnoosist 5,74 kuud, uuringusilma keskmine proptoos 22,52 mm ja uuringusilma keskmine kliinilise aktiivsuse skoor CAS 5,0.

Uuringute TED01RV, OPTIC ja OPTIC-J uuringupopulatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigusnäitajad olid järgmised: vanuse mediaan 52,0 aastat (vahemik 20...79); 14,2% patsientidest 65-aastased või vanemad; 72,4% naised; 76,0% mittesuitsetajad.

II faasi uuringu TED01RV esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, mis oli määratletud kui osalejate protsentuaalne osakaal, kelle uuringusilma CAS vähenes ≥ 2 punkti ja proptoos ≥ 2 mm võrreldes ravieelsega, tingimusel, et 24. nädalal ei esinenud vastavat halvenemist (CAS-i suurenemine ≥ 2 punkti või proptoosi suurenemine ≥ 2 mm teises silmas).

Uuringu TED01RV efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Uuringu TED01RV efektiivsuse tulemused 24. nädalal (ravikavatsusega populatsioon)

	Teprotumumab (N = 42)	Platseebo (N = 45)	Ravi erinevus (95% CI)	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja				
Üldise ravivastusega patsientide osakaal, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Teisesed tulemusnäitajad^b				
Proptoos uuringusilmas (mm), LS-i keskmine	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS uuringusilmas, LS-i keskmine	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Muutus GO-QoL-is nägemisfunktsiooni osas võrreldes ravieelsega, LS-i keskmine	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = kliinilise aktiivsuse skoor; CI = usaldusvahemik; GO-QoL = Graves'i orbitopaatia elukvaliteedi küsimustik; LS = vähimruutude meetod

Märkus. Tulemused on esitatud uuringusilma üldise ravivastusega patsientide osakaalu ja proptoosi muutuse kohta võrreldes ravieelsega.

^a P-väärtus saadi logistilise regressiooni mudelist, kus kovariaadid olid ravi ja suitsetamine. Teprotumumabi ja platseebo šansside suhe oli 8,86 (95% CI (3,29; 23,83)).

^b Sekundaarsete tulemusnäitajate analüüsi tulemused saadi kordusmõõtmistega segamudeliga (*mixed model for repeated measures*, MMRM), kasutades struktureerimata kovariatsioonimaatriksit, milles fikseeritud mõjudena kasutati ravi, suitsetamise staatust, ravieelset väärtust, visiiti, ravi visiitide kaupa ning visiidi ja ravieelse väärtuse interaktsiooni. Patsientide puhul, kellel ravieelse järgset taset ei hinnatud, võeti selleks esimesel ravieelsel visiidil muutus nullist. Märkus. GO-QoL-i küsimustiku analüüsi muutujate puhul on transformeeritud skoor üksikute küsimuste punktide summa skaalal 0-st (halvim tervis) kuni 100-ni (parim tervis).

Pärast 48-nädalast ravikatkestust säilitasid teprotumumabi rühmas 29-st proptoosi ravivastusega patsiendist ravivastuse 14 (48,3%) ja 29-st patsiendist 11-l (37,9%) esines relaps. Relaps oli määratletud kui proptoosi ≥ 2 mm suurenemine uuringusilmas võrreldes 24. nädalaga.

III faasi uuringutes OPTIC ja OPTIC-J oli esmane tulemusnäitaja proptoosi ravivastusega patsientide osakaal 24. nädalal (määratletud kui patsientide osakaal, kellel esines proptoosi ≥ 2 mm vähenemine uuringusilmas võrreldes ravieelse tasemega, ilma proptoosi halvenemiseta (≥ 2 mm suurenemiseta) teises silmas).

Uuringute OPTIC ja OPTIC-J efektiivsuse tulemused on kokku võetud vastavalt tabelis 3 ja tabelis 4.

Tabel 3. Uuringu OPTIC efektiivsuse tulemused 24. nädalal (ravikavatsusega populatsioon)

	Teprotumumab (N = 41)	Platseebo (N = 42)	Ravi erinevus (95% CI)	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja				
Proptoosi ravivastusega patsientide osakaal, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Teisesed tulemusnäitajad				
Üldise ravivastusega patsientide osakaal, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
CAS-i ravivastusega patsientide osakaal, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Proptoosi muutus võrreldes ravieelsega (mm) kuni 24. nädalani, LS-i keskmine	−2,82	−0,54	−2,28 (−2,77; −1,80)	< 0,001 ^b
Diploopia ravivastusega patsientide osakaal, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Muutus GO-QoL-is nägemisfunktsiooni osas võrreldes ravieelsega, LS-i keskmine	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Muutus GO-QoL-is välimuse osas võrreldes ravieelsega, LS-i keskmine	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = kliinilise aktiivsuse skoor; CI = usaldusvahemik; GO-QoL = Graves'i orbitopaatia elukvaliteedi küsimustik; LS = vähimruutude meetod

Märkus. Toodud tulemused on uuringusilma kohta ning nendeks on proptoosi ravivastusega patsientide osakaal, üldise ravivastusega patsientide osakaal, CAS-i ravivastusega patsientide osakaal ja diploopia ravivastusega patsientide osakaal. Üldise ravivastusega patsientide osakaal = üldine ravivastus on määratletud kui CAS-i vähenemine ≥ 2 punkti ja proptoosi vähenemine ≥ 2 mm võrreldes ravieelse tasemega, tingimusel, et 24. nädalal ei esinenud vastavat CAS-i või proptoosi halvenemist (suurenemine ≥ 2 punkti/mm võrra) teises silmas.

CAS-i ravivastusega patsientide osakaal = CAS-i ravivastus on määratletud kui CAS-i vähenemine 24. nädalaks tasemeni 0 või 1.

Diploopia ravivastusega patsientide osakaal = diploopia ravivastus on määratletud kui diploopia vähenemine uuringusilmas 24. nädalaks ≥ 1 ilma vähemalt üheastmelise halvenemiseta teises silmas.

^a Cochran-Manteli-Haenszeli (CMH) test, mis on stratifitseeritud tubaka tarvitamise staatuse alusel (suitsetaja vs. mittesuitsetaja).

^b Tulemused, mis saadi kordusmõõtmiste analüüsist segamudeliga (MMRM), kasutades struktureerimata kovariatsioonimaatriksit, mis sisaldas ravieelset väärtust, tubaka tarvitamise staatust, ravirühma, visiiti, visiidi ja ravi ning visiidi ja ravieelse väärtuse interaktsioone. Patsientide puhul, kellel puudus ravieelse järgse taseme hinnang, võeti esimesel ravieelse taseme järgsel visiidil aluseks muutus 0-väärtusest.

^c Hinnatud üksnes neil, kellel esines ravieelselt diploopia.

34-st 24. nädalal proptoosi ravivastusega patsiendist esines 10-l (29,4%) 48-nädalase ravikatkestuse jälgimise ajal relaps. Nendest 21-st patsiendist, keda hinnati 72. nädalal, säilitasid ravivastuse 19 (90,5%).

Tabel 4. Uuringu OPTIC-J efektiivsuse tulemused 24. nädalal (ravikavatsusega populatsioon)

	Teprotumumab (N = 27)	Platseebo (N = 27)	Ravi erinevus (95% CI)	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja				
Proptoosi ravivastusega patsientide osakaal, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Teisesed tulemusnäitajad				
Üldise ravivastusega patsientide osakaal, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS-i ravivastusega patsientide osakaal, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Proptoosi muutus võrreldes ravieelsega, LS-i keskmine	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = kliinilise aktiivsuse skoor; CI = usaldusvahemik; LS = vähimruutude meetod

Märkus. Toodud tulemused on uuringusilma kohta ning nendeks on proptoosi ravivastusega patsientide osakaal, üldise ravivastusega patsientide osakaal ja CAS-i ravivastusega patsientide osakaal.

Üldise ravivastusega patsientide osakaal = üldine ravivastus on määratletud kui CAS-i vähenemine ≥ 2 punkti ja proptoosi vähenemine ≥ 2 mm võrreldes ravieelse tasemega, tingimusel, et 24. nädalal ei esinenud vastavat CAS-i või proptoosi halvenemist (suurenemine ≥ 2 punkti/mm võrra) teises silmas.

CAS-i ravivastusega patsientide osakaal = CAS-i ravivastus on määratletud kui CAS-i vähenemine 24. nädalaks tasemeni 0 või 1.

^a P-väärtust hinnati Cochran-Manteli-Haenszeli testi alusel, mida kohandati randomiseerimise stratifitseerimisteguri alusel (tubaka tarvitamine).

^b P-väärtus on saadud kordusmõõtmiste analüüsist segamudeliga, kasutades struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksit, mis sisaldas sõltuva tunnuseks muutust võrreldes ravieelse väärtusega ja järgmisi kovariaate: ravieelne väärtus, ravirühm, tubaka tarvitamine, visiit, visiidi ja ravi ning visiidi ja ravieelse väärtuse interaktsioonid.

Krooniline Graves'i orbitopaatia

IV faasi uuringus (HZNP-TEP-403) osales 62 kroonilise Graves'i orbitopaatiaga patsienti (42 randomiseeriti saama teprotumumabi ja 20 platseebot). Kroonilise Graves'i orbitopaatiaga patsientidel oli keskmine aeg alates TED diagnoosi saamisest 5,18 aastat, uuringusilma keskmine proptoos 24,40 mm ja uuringusilma keskmine CAS 0,4. Uuringupopulatsiooni ravieelsed demograafilised näitajad ja haigustunnused olid järgmised: mediaanvanus oli 49 aastat (vahemik: 18...75); 85,5% patsientidest olid vanuses alla 65 aasta, 14,5% patsientidest vanuses 65 aastat või vanemad; 80,6% olid naised ja 87,1% mitesuitsetajad.

Uuringu HZNP-TEP-403 esmane tulemusnäitaja oli uuringusilma proptoosi keskmine muutus 24. nädalaks võrreldes ravieelse väärtusega. Esimene teisene tulemusnäitaja oli proptoosi ravivastusega patsientide osakaal, mis oli määratletud kui osalejate protsent, kellel proptoos vähenes uuringusilmas 24. nädalaks ≥ 2 mm võrreldes ravieelsega, ilma et proptoos oleks teises silmas halvenenud (suurenemine ≥ 2 mm).

Uuringu HZNP-TEP-403 efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5. Uuringu HZNP-TEP-403 24. nädala efektiivsuse parameetrite ülevaade (ravikavatsusega populatsioon)

	Teprotumumab (N = 42)	Platseebo (N = 20)	Ravi erinevus (95% CI)	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja				
Proptoosi muutus 24. nädalaks võrreldes ravieelsega, LS-i keskmine	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a

	Teprotumumab (N = 42)	Platseebo (N = 20)	Ravi erinevus (95% CI)	p-väärtus
Teisene tulemusnäitaja				
Proptoosi ravivastusega patsientide osakaal, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Muutus GO-QoL-is nägemisfunktsiooni osas võrreldes ravieelsega, LS-i keskmine	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

CI = usaldusvahemik; GO-QoL = Graves'i orbitopaatia elukvaliteedi küsimustik; LS = vähimruutude meetod

Märkus. Ravivastusega patsientide osakaalu arvestuses loeti patsiendid, kellel 24. nädala hindamine puudus, ravivastusega patsientideks.

Märkus. Tulemused on esitatud uuringusilma kohta ja käsitlevad proptoosi muutust 24. nädalaks võrreldes ravieelsega ja proptoosi ravivastusega patsientide osakaalu.

^a P-väärtus on saadud kordusmõõtmiste analüüsist segamudeliga, kasutades struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksit, mis sisaldas sõltuva tunnuse muudatust võrreldes ravieelse väärtusega ja järgmisi kovariaate: ravieelse väärtus, ravirühm, visiit, visiidi ja ravi ning visiidi ja ravieelse väärtuse interaktsioonid.

^b P-väärtus on saadud Fisheri täppistestist. Analüüsi võrdlusrühm oli platseeborühm.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama TEPEZZA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Graves'i orbitopaatia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Immunogeensus

Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (OPTIC), kus aktiivse TED-ga osalejatele manustati 24 nädala jooksul intravenoosselt teprotumumabi, 4,9% osalejatest (41-st osalejast 2) oli ravieelsele visiidile järgnevatel visiitidel mitteneutraliseerivate ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed. Ravimivastased antikehad (ADA) ei mõjutanud efektiivsust, ohutust ega farmakokineetikat.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Teprotumumabi farmakokineetikat kirjeldati kahekambriilise populatsiooni farmakokineetika (FK) mudeli abil. Andmete põhjal, mis on saadud 10-le tervele isikule ühekordse intravenoosse annuse (1500 mg) manustamisel ja 176 TED-ga patsiendi ravimisel (esimene infusioon 10 mg/kg, millele järgnesid 7 korduvannust 20 mg/kg iga kolme nädala järel), on teprotumumabi farmakokineetika annusega proportsionaalne. Järgides soovitatavat annustamisskeemi (esimene infusioon 10 mg/kg, millele järgnesid 7 korduvannust 20 mg/kg iga kolme nädala järel), olid teprotumumabi AUC_{ss}, maksimaalsete C_{max,ss} ja minimaalsete C_{min,ss} kontsentratsioonide keskmised (± SD) hinnanguliselt vastavalt 139 (± 27) mg × hr/ml, 675 (± 147) µg/ml ja 159 (± 38) µg/ml.

Jaotumine

Soovitatavat teprotumumabi annustamisskeemi järgides oli populatsiooni FK hinnanguline keskmine (± SD) teprotumumabi jaotusruumala 6,76 (± 1,17) l.

Biotransformatsioon

Teprotumumabi farmakokineetikat ei ole täielikult kirjeldatud. Eeldatavalt metaboliseeritakse teprotumumab proteolüüsi teel.

Eritumine

Soovitatavat teprotumumabi annustamisskeemi järgides oli populatsiooni FK hinnanguline keskmine (± SD) teprotumumabi kliirens 0,27 (± 0,07) l ööpäevas ja eritumise poolväärtusaeg 22 (± 4) päeva.

Patsientide erirühmad

Pärast teprotumumabi manustamist ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi teprotumumabi farmakokineetikas patsiendi vanuse (18...80 aastat), soo, etnilise kuuluvuse, neerufunktsiooni, bilirubiinisalduse, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) egaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse alusel. Neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes jaava makaakidega esinesid loomadel kavandatava inimese kliinilise annusega sarnase annuse korral mittekahjulik pöörduv tüümuse atroofia, seerumi aluselise fosfataasi sisalduse vähenemine ja kaalu vähenemine.

Kantserogeensus ja mutageensus

Teprotumumabi kantserogeenset ega mutageenset potentsiaali ei ole hinnatud.

Fertiilsus

Korduvtoksilisuse uuringutes jaava makaakidega ei täheldatud toksilisust isas- ega emasloomade suguelunditele ega histopatoloogilisi leide.

Embrüo-loote toksilisus

Embrüo-loote arengu uuringus manustati seitsmele tiinele jaava makaagile intravenoosselt üks annus (8,3-kordne maksimaalne soovitatud inimannus AUC alusel) teprotumumabi üks kord nädalas alates tiinuse 20. päevast kuni tiinuse lõpuni. Abordi esinemissagedus oli teprotumumabiga ravitud rühmas suurem (2 loodet 7-st, 28,6%) võrreldes kontrollrühmaga (1/6, 16,7%). Teprotumumab põhjustas tiinuse ajal loote kasvu vähenemist, loote suuruse ja kaalu vähenemist keisrilõike korral, platsenta kaalu ja suuruse vähenemist ning lootevee mahu vähenemist. Kõigil ravimiga kokku puutunud loodetel täheldati mitmeid väliseid ja skeetiga seotud kõrvalekaldeid, sh kolju väärarend, ligistikku paiknevad silmad, mikrognaatia, nina teravnemine ja kitsenemine ning kõrvalekaldeid koljuluude, rinnakulülide, karpaal- ja tarsaalluude ning hammaste luustumises. Testitav annus oli emasloomal täheldatavaid kõrvaltoimeid mittepõhjustav annus.

Tuginedes teprotumumabi toimemehhanismile, milleks on IGF-1R-i signaaliülekanne inhibitsioon, võib kokkupuude teprotumumabiga loodet kahjustada.

Toksilisus noorloomadele

Noortel (11...14 kuu vanused) jaava makaakidel põhjustas 13 nädalat kestnud ravi teprotumumabiga luumassi (luu mineraalainesisaldus ja -tihedus) vähenemist, peenemaid luid õhema kortikaalkihiga, mis oli tingitud luuümbrise vähenenud laienemisest, ja kaalu vähenemist, mis pärast 13-nädalast taastumist näitas teatud pöördumise märke. Need leiud ilmsid ekspositsioonide korral, mis olid sarnased täiskasvanud inimestele kavandatud kliinilise annuse ekspositsiooniga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Polüsorbaat 20 (E432)

Trehhaloosdihüdraat

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Lüofiliseeritud pulber avamata viaalis

4 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud infusioonilahus

Viaalis oleva manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja 48 tunni jooksul säilitustingimustes temperatuuril 2 °C...8 °C.

Infusioonikotis oleva lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 24 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaal halli punnkorgi (Flurotec-kattega klorobutüül) ja alumiiniumümbrisega, millel on polüpropüleenist mattpunane eemaldatav kate.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

TEPEZZA peab ette valmistama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist meetodit, et tagada valmistatava lahuse steriilsus.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on teprotumumab peaaegu värvitu või kergelt pruun, selge kuni pärlendav lahus, mis ei sisalda tahkeid osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb enne manustamist kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Kui märkate tahkeid osakesi või värvimuutust tuleb viaal hävitada. Stabiilsust pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

Ravimpreparaadi ettevalmistamine enne manustamist

1. etapp. Arvutada annus (mg) ja määrata patsiendi kehakaalu alusel kindlaks 10 või 20 mg/kg annuse jaoks vajalike viaalide arv. Üks viaal sisaldab 500 mg teprotumumabi.

2. etapp. Kasutades sobivat aseptilist meetodit, muuta iga viaal 10 ml süsteveega manustamiskõlblikuks. Veenduda, et lahjendi juga ei oleks suunatud lüofiliseeritud pulbrile, mis näeb välja paakunud. Lahust mitte raputada, vaid ettevaatlikult keerutada, tehes viaaliga ringitaolisi liigutusi, kuni lüofiliseeritud pulber on lahustunud. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogumaht on 10,5 ml. Tõmmata välja 10,5 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust, et saada 500 mg. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lõplik kontsentratsioon 47,6 mg/ml.

3. etapp. Seejärel tuleb manustamiskõlblikku lahust enne infusiooni lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses. Lahjendatud lahuse valmistamiseks kasutada 100 ml infusioonikotte, kui annus on väiksem kui 1800 mg, ja 250 ml infusioonikotte, kui annus on 1800 mg või suurem. Infusioonikotis sama mahu säilitamiseks tuleb steriilse süstla ja nõela abil eemaldada infusioonikotist lisatava manustamiskõlbliku lahuse kogusele vastav arvutatud maht. Väljatõmmatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus tuleb ära visata.

4. etapp. Tõmmata manustamiskõlblikuks muudetud viaali(de)st välja vajalik kogus vastavalt patsiendi kehakaalule (kg) ja kanda see intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Segada lahjendatud lahust kotti õrnalt ümber keerates. Mitte loksutada. Kui lahjendatud lahust hoitakse enne manustamist külmkapis, siis tuleb sellel lasta enne infusiooni soojeneda toatemperatuurini. Tuleb olla ettevaatlik, et tagada valmislahuse steriilsus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Teprotumumabi ja polüetüleenist (PE), polüvinüülkloriidist (PVC), polüüreetaanist (PUR) või polüolefiinist (PO) kottide ja intravenoosse manustamise komplektide vahel ei ole täheldatud kokkusobimatust.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1941/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. juuni 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Taani

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

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

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

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
 - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne TEPEZZA turuletulekut liikmesriikides peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas meediakanalid, jaotusviisid ja programmi muud aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on:

- teabe edastamine tervishoiutöötajatele kuulmislanguse ja embrüo-loote toksilisuse riskide kohta;
- teabe edastamine patsientidele kuulmislanguse ja embrüo-loote toksilisuse riskide kohta.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus TEPEZZA't turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes TEPEZZA'ga ravitavate patsientidega tegelevad, juurdepääs järgmisele koolituspaketile:

- tervishoiutöötaja koolitusmaterjal;
- patsiendi teabepakett.

Tervishoiutöötaja koolitusmaterjal:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- juhend tervishoiutöötajale.

• **Juhend tervishoiutöötajale**

- Mis on teada TEPEZZA ohutuse kohta seoses kuulmislanguse ja embrüo-loote toksilisusega.
- Kuulmislanguse varaste nähtude ja sümptomite ravi.
- Enne TEPEZZA'ga ravi kohta otsuse tegemist peab arst arutama patsiendiga järgmist:
 - TEPEZZA võib põhjustada kuulmislangust ning nähtude ja sümptomite üksikasjad, mida tähele panna;
 - nõue kuulmislangust jälgida ja seda asjakohaselt ravida;
 - kui patsient täheldab muutusi kuulmises, peab ta niipea kui võimalik arsti poole pöörduma;
 - TEPEZZA võib kahjustada sündimata loodet;
 - patsiendid, kes kaaluvad ravi TEPEZZA'ga, peavad arsti teavitama, kui nad on rasedad;
 - nõuetekohaste rasestumisvastaste vahendite kasutamise olulisus TEPEZZA'ga ravi ajal;
 - patsiendid, keda ravitakse TEPEZZA'ga, peavad rasestumise korral viivitamata arsti teavitama;
 - tervishoiutöötaja peab patsiendile andma patsiendile mõeldud juhendi ja pakendi infolehe.

Patsiendi teabepakett:

- pakendi infoleht;
- juhend patsiendile.

• **Juhend patsiendile**

- Kuulmislanguse riski ning selle peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus;
- juhised, mida teha, kui ilmnevad kuulmislanguse nähud ja sümptomid;
- teave arsti poolt tehtava kuulmishinnangu kohta enne TEPEZZA'ga ravi, ravi ajal ja pärast ravi;
- juhised patsiendile arsti poole pöördumiseks, kui tekivad kuulmisprobleemid või olemasolevad kuulmisprobleemid süvenevad;

- teave riski kohta sündimata lapsele;
- juhised patsiendile arsti teavitamiseks raseduse korral enne TEPEZZA'ga ravi alustamist;
- juhised nõuetekohaste rasestumisvastaste vahendite kohta TEPEZZA'ga ravi ajal;
- juhised patsiendile TEPEZZA'ga ravi ajal rasestumise korral viivitamata arsti teavitada.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TEPEZZA 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
teprotumumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg teprotumumabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 47,6 mg/ml teprotumumabi.

3. ABIAINED

Histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 20 (E432), trehhaloosdihüdraat. Täiendavat teavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1941/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks vastu võetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TEPEZZA 500 mg kontsentraadi pulber
teprotumumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg teprotumumabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 47,6 mg/ml teprotumumabi.

3. ABIAINED

Histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 20 (E432), trehhaloosdihüdraat. Täiendavat teavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Lahjendatud ravimi kõlblikkusaega vt infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1941/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

TEPEZZA 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber teprotumumab (*teprotumumabum*)

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

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on TEPEZZA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TEPEZZA saamist
3. Kuidas TEPEZZA't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TEPEZZA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TEPEZZA ja milleks seda kasutatakse

TEPEZZA sisaldab teprotumumabi, teatud tüüpi valku (monoklonaalset antikeha).

Seda ravimit kasutatakse mõõduka kuni raske Graves'i orbitopaatia (*thyroid eye disease*, TED) raviks täiskasvanutel.

TED on autoimmuunhaigus, mille korral immuunsüsteem (keha loomulik kaitsesüsteem) ründab silmaümbruse lihaseid ja rasvkude. Silmaümbruse lihastes ja rasvkoos leidub valk nimega IGF-1R. TED-ga inimestel aktiveerib immuunsüsteem IGF-1R-i, põhjustades põletikku ja turset, mis võib silmi ettepoole suruda, põhjustades nende pundumist. See võib põhjustada ka kahekordset nägemist ja rasketel juhtudel püsivat nägemiskahjustust.

TEPEZZA toimeaine teprotumumab blokeerib IGF-1R-valgu, mis takistab immuunsüsteemi ründamast silmi ümbritsevaid lihas- ja rasvkude, aidates nii vähendada turset, leevendada survet silmade ümber ja parandada haigussümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne TEPEZZA saamist

TEPEZZA't ei tohi kasutada

- kui olete teprotumumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase (vt lõik „Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid“).

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne TEPEZZA saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne TEPEZZA võtmist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on esinenud kuulmisprobleeme või te kasutate kuuldeaparaati;
- te olete valju müra suhtes tundlik;
- teil on diabeet või eeldiabeet;
- teil on põletikuline soolehaigus;
- te olete rase või kavatsete rasestuda;
- te suitsetate;
- teil on kunagi olnud kõrge vererõhk.

Enne ravi alustamist tuleb maha jätta suitsetamine ning arst võib enne ravi algust ja ravi ajal jälgida teie vererõhku.

Arst selgitab teile TEPEZZA kasu ja riske ning annab teile patsiendile mõeldud juhendi, mis aitab mõista kuulmisprobleemide tekke riski ja efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadust ravi ajal.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Teid jälgitakse infusiooni ajal ja 90 minutit pärast seda, et kontrollida, kas teil tekib reaktsioon infusioonile. Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekivad infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid, eriti kui need ilmnevad pärast jälgimisperioodi. Infusiooniga seotud reaktsioonide sümptoomid on loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Kõrge veresuhkur (hüperglükeemia)

TEPEZZA võib põhjustada veresuhkru taseme tõusu, eriti kui teil on juba suhkurtõbi või eeldiabeet (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Arst või meditsiiniõde kontrollib teie veresuhkru taset enne ravi alustamist, ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Kui teie veresuhkru tase ei püsi praeguste diabeediravimitega hästi kontrolli all, rääkige sellest oma arstile. Enne TEPEZZA'ga ravi alustamist on oluline veenduda, et teie veresuhkru tase oleks korralikult reguleeritud.

Kuulmisprobleemid

TEPEZZA võib põhjustada kuulmisprobleeme, sealhulgas tõsist kuulumislangust, mis võib olla püsiv. Kuulmisprobleemide sümptomid on loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“. Kui teil on juba kuulmisprobleemid, võivad teie sümptomid ravi ajal või pärast seda süveneda. Võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga, kui te märkate mis tahes ajal kuulumises muutusi.

Ravi ajal tuleb vältida valju müra. Teie kuulumist kontrollitakse kuulumistestiga enne ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi lõpetamist.

Teie arst otsustab, kas on vaja täiendavaid kuulumisteste, ja jälgib teie kuulumist 6 kuud pärast ravi lõpetamist. Kui teil tekib kuulumisnõrkus, mis nõuab ravi, mõjutab teie võimet teha igapäevatoiminguid või kui teie kuulumisnõrkus süveneb, võib arst teie ravi TEPEZZA'ga lõpetada.

Põletikuline soolehaigus

TEPEZZA võib halvendada olemasolevat põletikulist soolehaigust ehk jämesoole ja pärasoole põletikku, sealhulgas haavandiline koliit ja Crohni tõbi. Kui märkate ravi ajal põletikulise soolehaiguse ägenemise nähte (vt lõik 4), teatage sellest oma arstile või pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole.

Lapsed ja noorukid

TEPEZZA't ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Selle ravimi ohutus ja kasu ei ole nendes patsiendirühmades tõestatud.

Muud ravimid ja TEPEZZA

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka ilma retseptita ostetud ravimeid ja taimseid ravimeid.

Oluline on teavitada oma arsti, kui võtate ravimeid, mis võivad mõjutada teie kuulmist, näiteks:

- teatud antibiootikumid (nt aminoglükosiidid või vankomütsiin);
- plaatinat sisaldavad ravimid, millega ravitakse vähki;
- kuseajadid (lingudiureetikumid), millega väljutatakse organismist liigset vedelikku.

Nende kasutamine koos TEPEZZA'ga võib suurendada kuulmisprobleemide tekke riski.

Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid

Rasedus

Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te olete rase. TEPEZZA võib kahjustada teie sündimata last.

Rasestumisvastased vahendid

Kui te olete rasestumisvõimeline, peate ravi ajal TEPEZZA'ga ja vähemalt 6 kuud pärast viimast raviannust kasutama piisavat rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ärge kasutage seda ravimit, kui te imetate last. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima, ning risk rinnaga toidetavale lapsele on teadmata. Kui kavatsete last rinnaga toita, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi ajal TEPEZZA'ga võib teil tekkida väsimus või peavalud. See võib kahjustada teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui teil on need sümptomid.

TEPEZZA sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 1,05 mg polüsorbaati 20-t ühes 10,5 ml-s annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas TEPEZZA't manustatakse

Seda ravimit manustatakse tervishoiuasutuses tervishoiutöötaja järelevalve all.

Te saate kaheksa infusiooni, mis tehakse üks kord iga kolme nädala tagant. TEPEZZA annus sõltub teie kehakaalust.

Arst või meditsiiniõde manustab ravimi teile intravenoosse infusioonina (tilgana veeni). Teie arst otsustab infusiooniaja pikkuse.

Kui teile manustatakse liiga palju TEPEZZA't

TEPEZZA't manustavad teile tervishoiutöötajad ja on ebatõenäoline, et teile antakse liiga palju ravimit. Kui see aga juhtub, jälgib arst teid kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning vajaduse korral ravib neid sümptomeid.

Kui teil jääb TEPEZZA annus saamata

Kui teil jääb annus vahele, võtke palun viivitamata ühendust oma arstiga, et saada nõu ja leppida kokku uus aeg TEPEZZA manustamiseks. Teie arst otsustab, millal peate saama järgmise annuse.

Kui te lõpetate ravi TEPEZZA'ga

Ärge lõpetage ravi TEPEZZA'ga, välja arvatud juhul, kui olete seda arutanud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Öelge oma arstile või meditsiiniõele või pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib infusiooni ajal või pärast infusiooni mõni järgmistest sümptomitest:

Infusiooniga seotud reaktsioonid (sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Teil võivad tekkida järgmised sümptomid:

- hingamisraskused või valu rinnus;
- naha punetus või õhetus või lööve;
- külmavärinad või vappekülm;
- halb enesetunne;
- minestamistunne;
- kiire südamerütm;
- teadvuse kadu.

Pöörduge viivitamatult arsti poole või lähimasse erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest.

Väga kõrge veresuhkur (hüperglükeemia)

TEPEZZA võib põhjustada ravile allumatut kõrget veresuhkru taset, eriti kui teil juba on diabeet või eeldiabeet. Teatage oma arstile või meditsiiniõele või pöörduge kohe lähimasse erakorralise meditsiini osakonda, kui teil ilmnevad väga kõrge veresuhkru nähud, sh:

- diabeetiline ketoatsidoos (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) – potentsiaalselt eluohtlik seisund suhkurtõvega inimestel, kus insuliinipuudus põhjustab veresuhkru ja ketoonide taseme tõusu. Varased sümptomid on väga suur janu ja tavapärasest sagedasem urineerimine. Teil võivad tekkida muud sümptomid, nt iiveldus, oksendamine, väsimus või segasusseisund, kõhuvalu, kiirem või sügavam hingamine ja puuviljalõhnaline hingeõhk;
- hüperosmolaarne hüperglükeemiline seisund (teadmata, esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) – tõsine seisund, mis tekib, kui veresuhkru tase on mitme päeva või nädala jooksul äärmiselt kõrge, mis viib raske dehüdratsiooni ja segasusseisundi tekkeni.

Pöörduge esimesel võimalusel arsti poole, kui teil esineb mõni järgmistest sümptomitest.

Kuulmisprobleemid

Teil võivad tekkida järgmised sümptomid.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- tunne, et kõrv on lukus või surve kõrvas (ebamugavustunne kõrvas);
- osaline või täielik kuulmiskadu;
- kohin või sumin kõrvus (tinnitus);
- oma hääle kuulmine tavapärasest valjemini;
- summutatud kuulmine.

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

- kuulmekile kahjustus;
- suurem tundlikkus teatud helide suhtes.

Põletikulise soolehaiguse halvenemine (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Sümptomiteks võivad olla sagedasem vedel väljaheide koos kõhuvalu või -krampidega või veri väljaheites.

Lisateabe saamiseks vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Muud kõrvaltoimed

Suurem osa järgmistest kõrvaltoimetest on kerged kuni mõõdukad.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- lihasekrampid;
- kõhulahtisus;
- juuste väljalangemine;
- väga suur väsimus või energiapuudus;
- iiveldus;
- peavalu.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- naha kuivus;
- maitsetundlikkuse muutus;
- COVID-19;
- kõrge veresuhkur;
- kaalulangus;
- suhkurtõbi;
- küünte lõhenemine, murdumine või küünesängist eraldumine;
- kulmude või ripsmete väljalangemine;
- eeldiabeet;
- küünte värvimuutus;
- ühe või mitme menstruatsiooni vahelejäätmine;
- ebakorrapärane menstruatsioon;
- vererohke menstruatsioon;
- kergem menstruatsioon;
- valu või krampid menstruatsiooni ajal.

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

- sissekasvanud küüs.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas TEPEZZA't säilitada

TEPEZZA't säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Avamata viaalid:

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TEPEZZA sisaldab

- Toimeaine on teprotumumab.
- Üks viaal sisaldab 500 mg teprotumumabi.

Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 20 (E432) ja trehhaloosdihüdraat. Vt lõik 2 „TEPEZZA sisaldab polüsorbaati“.

Kuidas TEPEZZA välja näeb ja pakendi sisu

TEPEZZA on valge kuni valkjas infusioonilahuse kontsentradi pulber, mis tarnitakse kummist punnkorgiga üheannuselises klaasviaalis, mis sisaldab 500 mg teprotumumabi. Igas pakendis on üks viaal.

Müügiloo hoidja

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holland

Tootja

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road,

Dun Laoghaire

Dublin

A96 F2A8

Iirimaa

Tootja
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Annustamine ja manustamisviis

TEPEZZA peab ette valmistama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist meetodit, et tagada valmistatava lahuse steriilsus.

Ravimpreparaadi ettevalmistamine enne manustamist

1. etapp. Arvutada annus (mg) ja määrata patsiendi kehakaalu alusel kindlaks 10 või 20 mg/kg annuse jaoks vajalike viaalide arv. Üks TEPEZZA viaal sisaldab 500 mg teprotumumabi.

2. etapp. Kasutades sobivat aseptilist meetodit, muuta iga viaal 10 ml süsteveega manustamiskõlblikuks. Veenduda, et lahjendi juga ei oleks suunatud lüofiliseeritud pulbrile, mis näeb välja paakunud. Lahust mitte raputada, vaid ettevaatlikult keerutada, tehes viaaliga ringitaolisi liigutusi, kuni lüofiliseeritud pulber on lahustunud. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogumaht on 10,5 ml. Tõmmata välja 10,5 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust, et saada 500 mg. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lõplik kontsentratsioon 47,6 mg/ml.

3. etapp. Seejärel tuleb manustamiskõlblikku lahust enne infusiooni lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses. Lahjendatud lahuse valmistamiseks kasutada 100 ml infusioonikotte, kui annus on väiksem kui 1800 mg, ja 250 ml infusioonikotte, kui annus on 1800 mg või suurem. Infusioonikotis sama mahu säilitamiseks tuleb steriilse süstla ja nõela abil eemaldada infusioonikotist lisatava manustamiskõlbliku lahuse kogusele vastav maht. Väljatõmmatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus tuleb ära visata.

4. etapp. Tõmmata manustamiskõlblikuks muudetud viaali(de)st välja vajalik kogus vastavalt patsiendi kehakaalule (kg) ja kanda see intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Segada lahjendatud lahust kotti õrnalt ümber keerates. Mitte loksutada. Kui lahjendatud lahust hoitakse enne manustamist külmkapis, siis tuleb sellel lasta enne infusiooni soojeneda toatemperatuurini. Tuleb olla ettevaatlik, et tagada valmislahuse steriilsus.

Teprotumumabi ja polüetüleenist (PE), polüvinüülkloriidist (PVC), polüüretaanist (PUR) või polüolefiinist (PO) kottide ja intravenoosse manustamise komplektide vahel ei ole täheldatud kokkusobimatust.

Välimus pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on teprotumumab peaaegu värvitu või kergelt pruun, selge kuni pärldav lahus, mis ei sisalda tahkeid osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb enne manustamist kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Kui märkate tahkeid osakesi või värvimuutust, tuleb lahus hävitada.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud infusioonilahuse säilitamine

Viaalis oleva manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Infusioonikotis oleva lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 24 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui lahjendatud lahust hoitakse enne manustamist külmkapis, peab see enne infusiooni olema toatemperatuuril.

Manustamisviis

- Ravimit tuleb manustada intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.
- Enne infusiooni:
 - pulber tuleb süstevee abil manustamiskõlblikuks muuta;
 - manustamiskõlblikku lahust tuleb seejärel lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses.
- TEPEZZA't ei tohi sama infusiooniteed kasutades manustada koos teiste ravimitega.
- Esimese 2 infusiooni puhul tuleb lahjendatud lahus manustada intravenoosse infusioonina vähemalt 90 minuti jooksul. Kui ravim on hästi talutav, võib edasiste infusioonide miinimumkestust vähendada 60 minutile.
- Kui patsient ei talu hästi 60-minutilist infusiooni, peab edasiste infusioonide miinimumkestuseks jääma 90 minutit, infusiooni kiirust tuleb vähendada ja enne järgmisi infusioone on soovitatav premedikatsioon.

Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja muuks käitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.