

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TEPEZZA 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 500 mg teprotumumabia. Teprotumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka valmistetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 47,6 mg/ml (500 mg / 10,5 ml) teprotumumabia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,05 mg polysorbaatti 20:tä per 10,5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten)

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tepezza on tarkoitettu aikuisten keskivaikean tai vaikean kilpirauhaseen liittyvän silmäoireyhtymän (Basedowin taudin silmäoireyhtymän) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tällä lääkevalmisteella voi aloittaa kilpirauhaseen liittyvän silmäoireyhtymän diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, ja se on toteutettava tällaisen lääkärin valvonnassa. Lääkkeen antaa terveydenhuollon ammattilainen lääkärin valvonnassa siten, että saatavilla on riittävät lääketieteelliset valmiudet infuusioon liittyvien reaktioiden hoitamiseksi.

Annostus

Annos määritetään potilaan todellisen painon perusteella. Suositeltu annostus on 10 mg/kg aloitusannos, jonka jälkeen seitsemän 20 mg/kg lisäannosta kolmen viikon välein infuusiona laskimoon.

Kahden ensimmäisen infuusion kohdalla laimennettu liuos annetaan vähintään 90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. Jos potilas sietää ne hyvin, infuusiota 3–8 voidaan antaa 60 minuutin kestoisina kolmen viikon välein (ks. Antotapa). Kliinisen vasteen voidaan odottaa näkyvän 8 hoitoannoksen jälkeen. Jos tällä hoidolla ei saavuteta vastetta, ei lisäannoksia pidä antaa.

Suosittelun esilääkitys

Potilaille, joilla ilmenee kahden ensimmäisen teprotumumabi-infuusion yhteydessä välittömiä yliherkkyyssuhteita tai infuusion liittyviä reaktioita, suositellaan esilääkitykseksi antihistamiinia, kuumelääkettä, kortikosteroideja ja/tai kaikkien myöhempien infuusioiden antamista pienemmällä infuusionopeudella (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan ei yleisesti ottaen odoteta vaikuttavan merkittävästi monoklonaalisten vasta-aineiden farmakokinetiikkaan. Näin ollen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan ei yleisesti ottaen odoteta vaikuttavan merkittävästi monoklonaalisten vasta-aineiden farmakokinetiikkaan. Näin ollen maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Teprotumumabia ei pidä käyttää lasten hoitoon ennen kasvun päättymistä (syntymästä nuoruuteen asti) turvallisuuteen liittyvien seikkojen, kuten luumassan mahdollisen vähenemisen ja painonnousun hidastumisen, takia (ks. kohta 5.3).

Teprotumumabin turvallisuutta ja tehoa sellaisten alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa, joiden kasvu on päättynyt, ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

- Tämä lääkevalmiste annetaan infuusiona laskimoon. Sitä ei saa antaa nopeana injektionä eikä bolusinjektionä laskimoon.
- Ennen infuusiota:
 - Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä.
 - Käyttökuntoon saatettu liuos on jatkolaimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä.
- Tepezzaa ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.
- Kahden ensimmäisen infuusion kohdalla laimennettu liuos annetaan laskimoon vähintään 90 minuutin kuluessa. Jos potilas sietää tämän hyvin, seuraavat infuusioiden voidaan antaa vähintään 60 minuutin kestoista.
- Jos potilas ei siedä 60 minuutin kestoista infuusiota hyvin, myöhempien infuusioiden kesto on pidettävä vähintään 90 minuutissa, infuusionopeutta on pienennettävä ja myöhempien infuusioiden kohdalla suositellaan esilääkityksen antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyyssuhteet vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Teprotumumabi voi aiheuttaa infuusioreaktioita. Infuusioreaktioita on raportoitu noin 4 %:lla teprotumumabihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8).

Infuusioreaktioita voi esiintyä minkä tahansa infuusion aikana tai 90 minuutin kuluessa infuusion jälkeen. Potilaita on seurattava tarkasti infuusion aikana ja 90 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Seurantajakson jälkeen potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee infuusioon liittyvien reaktioiden oireita, kuten ohimenevää hypertensiota, kuumottavaa tunnetta, takykardiaa, hengenahdistusta, päänsärkyä, vatsakipua, lihaskipua, sydämentykytystä, ihottumaa, haptisia hallusinaatioita, unenaikaista halvausta, nenän tukkoisuutta, nokkosihottumaa tai ripulia.

Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteesta riippuen infuusio on keskeytettävä tai lopetettava, ja potilaalle on annettava asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. Jos potilas saa infuusioreaktion, on harkittava esilääkitystä antihistamiinilla, kuumelääkkeellä ja kortikosteroidilla ja/tai kaikkien myöhempien infusioiden antamista pienemmällä infuusionopeudella.

Kuulon heikkeneminen

Teprotumumabi voi aiheuttaa vaikeaa kuulon heikkenemistä, mukaan lukien huonokuuloisuutta, joka voi joissakin tapauksissa olla pysyvää. Kuulon heikkenemiseen ja huonokuuloisuuteen (raportoitu kuuroutena, sensorineuraalisena huonokuuloisuutena, toisen korvan kuuroutena, korvatorven vajaatoimintana, korvatorven liiallisena avonaisuutena, herkkäkuuloisuutena, huonokuuloisuutena, autofoniana ja tinnituksena sekä tärykalvon sairautena) liittyviä tapahtumia on todettu kliinisissä tutkimuksissa (13,8 %) ja teprotumumabin markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kuulon muutoksiin viittaavista oireista viipymättä terveydenhuollon ammattilaiselle.

Jos potilaalla on ennestään huono kuulo, huonokuuloisuuden oireet saattavat pahentua teprotumumabihoiton aikana tai sen päättymisen jälkeen. Hoidon hyötyjä ja riskejä on punnittava näiden potilaiden kohdalla.

Potilaan kuulo on arvioitava audiometrisellä tutkimuksella ennen teprotumumabihoiton aloittamista (ensimmäistä infuusiota), vähintään kerran hoidon aikana (kolmannen tai neljännen infuusion aikoihin) ja hoidon päättymisen jälkeen. Jos potilaalla ilmenee subjektiivisia kuulon muutoksia hoidon aikana, suositellaan audiometrisiä lisäarviointeja tarpeen mukaan. Kaikkien potilaiden kuulon muutosten seuranta suositellaan 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Mikäli potilaalla ilmenee kuulon muutoksia, seuranta voi olla tarpeen jatkaa tätä pidempään hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Teprotumumabihoiton lopettamista on harkittava vakavasti, jos potilaalla esiintyy huonokuuloisuutta, joka vaatii toimenpiteitä, rajoittaa potilaan kykyä huolehtia itsestään tai on voimakasta.

Samanaikaiset hoidot

Varovaisuutta on noudatettava, jos teprotumumabia annetaan samanaikaisesti sellaisten hoitojen kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan ototoksisuutta (esim. aminoglykosidit, vankomysiini, platinaa sisältävät solunsalpaajat, loop-diureetit), koska tällä voi olla kuulon heikkenemiseen kohdistuvia additiivisia vaikutuksia.

Teprotumumabin ja tunnetusti lihasspasmeja aiheuttavien lääkevalmisteiden (esim. tyreostaatit, fluorokinolonit, statiinit) välillä ei ole todettu yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Hyperglykemia

Teprotumumabihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperglykemiaa. Hyperglykemiaan liittyviä tapahtumia ovat suurentunut verengluukoosiarvo, diabetes mellitus, heikentynyt glukoosinsieto ja suurentunut glykosyloituneen hemoglobiinin arvo. Kilpirauhaseen liittyvän silmäoireyhtymän kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa 13,2 %:lla potilaista (joista 80 %:lla oli jo ennestään esidiabetes tai diabetes mellitus) esiintyi hyperglykemiaa tai hyperglykemiaan liittyviä tapahtumia. Yhdelle potilaalle kehittyi diabeettinen ketoasidoosi. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen esidiabetesta ja diabetesta sairastavilla potilailla on todettu myös hyperosmolaarisen hyperglykeemisen oireyhtymän tapauksia (ks. kohta 4.8).

Hyperglykemia ja siihen liittyvät tapahtumat tulee hoitaa tarvittaessa glukoosiarvojen hallintaan tarkoitetuilla lääkevalmisteilla. Potilaat on arvioitava verengluukoosin nousun ja hyperglykemian oireiden varalta ennen infuusiota, ja heidän vointiaan on seurattava teprotumumabihoiton aikana. Ennestään hyperglykemiaa tai diabetesta sairastavien potilaiden glukoosiarvojen on oltava asianmukaisesti hallinnassa ennen teprotumumabihoiton aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Verengluukoosia suositellaan seuraamaan 6 kuukauden ajan teprotumumabihoiton päättymisen jälkeen.

Olemassa olevan tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) paheneminen

Teprotumumabi saattaa pahentaa olemassa olevaa tulehduksellista suolistosairautta (IBD). IBD-potilaita on seurattava sairauden pahenemisen varalta. Jos IBD:n pahenemista epäillään, on harkittava hoidon lopettamista. Tulehduksellista suolistosairautta sairastavia potilaita ei otettu klinisiin tutkimuksiin (ks. kohta 4.8).

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen teprotumumabiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Muut käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita on kehotettava lopettamaan tupakointi ja välttämään kovaa melua teprotumumabihoiton aikana. Myös verenpaineen on oltava asianmukaisesti hallinnassa ennen teprotumumabihoitoa ja sen aikana.

Koulutusmateriaalit

Kaikkien lääkäreiden, jotka aikovat määrätä Tepezzaa, on varmistettava, että he ovat saaneet terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut koulutusmateriaalit ja tutustuneet niihin. Lääkärien on keskusteltava tämän lääkevalmisteen hyödyistä ja riskeistä potilaan kanssa ja annettava hänelle potilasopas. Potilaita on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos heillä ilmenee mitään kuulon heikkenemisen löydöksiä tai oireita hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja otettava yhteys hoitavaan lääkäriin välittömästi, jos he tulevat raskaaksi.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,05 mg polysorbaatti 20:tä per 10,5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Teprotumumabi poistuu verenkierrosta proteolyyttisen katabolian kautta, joten metabolisia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (menetelmiä, joiden käyttäjistä alle 1 % tulee raskaaksi) ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen teprotumumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Teprotumumabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Insuliininkaltaisen kasvutekijä-1:n reseptoria (IGF-1R) estävän vaikutusmekanismin ja eläimillä tehdyissä kehitystutkimuksissa havaittujen teratogeenisten vaikutusten perusteella teprotumumabi saattaa aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia, kuten sikiön kasvun hidastumista ja kehityspoikkeavuuksia, jos sitä käytetään raskauden aikana (ks. kohta 5.3). Siksi Tepezzaan käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Jos potilas tulee raskaaksi Tepezzaa käyttäessään, hoito on lopetettava ja potilaalle on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö teprotumumabi ihmisillä äidinmaitoon. Teprotumumabi aiheutti eläimillä kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi teprotumumabia ei siis pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Teprotumumabin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, on raportoitu kuukautishäiriöitä (amenorreaa, dysmenorreaa, runsasta kuukautisvuotoa, hypomenorreaa, epäsäännöllisiä kuukautisia) (ks. kohta 4.8).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tepezzaalla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Teprotumumabin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä ja päänsärkyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat lihasspasmit (27,6 %), ripuli (14,5 %), alopesia (13,2 %), hyperglykemia (13,2 %), väsymys (12,5 %), pahoinvointi (10,5 %) ja päänsärky (10,5 %).

Merkittävimpiä raportoituja vakavia haittavaikutuksia ovat diabeettinen ketoasidoosi (0,7 %), johtumistyyppinen kuurous (0,7 %), kuurous (1,3 %), toisen korvan kuurous (0,7 %), ripuli (0,7 %), infuusioon liittyvä reaktio (0,7 %), diabetes mellitus (2,6 %) ja tulehduksellinen suolistosairaus (0,7 %) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 1 on luettelo kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista ja spontaanisti ilmoitetuista haittavaikutuksista. Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat neljään lumekontrolloituun tutkimukseen, joihin osallistui 285 potilasta (teprotumumabi = 152 potilasta; lumelääke = 133 potilasta). Potilaiden teprotumumabialtistuksen mediaanikesto oli 148 vuorokautta. Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten yleisyydet perustuvat mistä tahansa syystä johtuneiden haittatapahtumien yleisyyksiin, joten osa haittatapahtumista saattoi johtua jostakin muusta syystä kuin lääkevalmisteesta, esim. sairaudesta, muista hoidoista tai asiaan liittymättömistä syistä.

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($>1/10$)	Yleinen ($>1/100$, $<1/10$)	Melko harvinainen ($>1/1\,000$, $<1/100$)	Harvinainen ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$)	Tuntematon / saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin
Infektiot		COVID-19			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Diabetes mellitus ¹ , hyperglykemia ¹ , suurentunut verengluukoosiarvo ¹ , suurentunut glykosyloituneen hemoglobiinin arvo ¹ , heikentynyt glukosinsieto ¹	Diabeettinen ketoasidoosi ¹		Hyperosmolaarinen hyperglykeeminen oireyhtymä ^{1,2}
Hermosto	Päänsärky	Dysgeusia			

MedDRA- elinjärjestel- mälouokka	Hyvin yleinen (>1/10)	Yleinen (>1/100, <1/10)	Melko harvinainen (>1/1 000, <1/100)	Harvina- nen (>1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon / saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous, huonokuuloisuus, sensorineuraalinen huonokuuloisuus, autofonia, korvatorven vajaatoiminta, korvatorven liiallinen avonaisuus, epämukava tunne korvassa, tinnitus	Johtumis- tyyppinen kuurous, toisen korvan kuurous, herkkäkuu- loisuus, tärykalvon sairaus		
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli, pahoinvointi		Tulehduk- sellinen suolisto- sairaus ¹		
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	Kuiva iho, kynsipedin sairaus, kynnen värimuutos, kynnen murtuminen, silmäripsien ja kulmakarvojen lähteminen	Sisään- kasvanut kynsi		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit				
Sukupuolielimet ja rinnat		Amenorrea, hypomenorrea, dysmenorrea, epäsäännölliset kuukautiset, runsas kuukautisvuoto			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys				
Tutkimukset		Alentunut paino			
Vammat, myrkytykset ja hoitokompli- kaatiot		Infuusioon liittyvä reaktio ¹			

¹ Ks. valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset jäljempänä

² Todettu markkinoille tulon jälkeen – saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita todettiin 3,9 %:lla teprotumumabia saaneista potilaista. Kaikki reaktiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä, ja ne hoidettiin tarpeen mukaan antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla. Ks. kohdista 4.2 ja 4.4 toimenpiteet, joihin tulee ryhtyä, jos infuusioon liittyviä reaktioita esiintyy.

Kuulon heikkeneminen

Kliinisissä tutkimuksissa kuulon heikkeneminen kattaa huonon kuulon (huonokuuloisuuden (5,3 %), tinnituksen (3,3 %), kuurouden (1,3 %), sensorineuraalisen huonokuuloisuuden (1,3 %) ja toisen korvan kuurouden (0,7 %), korvatorven vajaatoiminnan (1,3 %), korvatorven liiallisen avonaisuuden (1,3 %), autofonian (1,3 %), herkkäkuuloisuuden (0,7 %) ja tärykalvon sairauden (0,7 %)). Yksi ennestään huonokuuloinen potilas (0,7 %) raportoi sensorineuraalisesta huonokuuloisuudesta, joka johti teprotumumabihoidon lopettamiseen. Lisäksi yksi ennestään huonokuuloinen potilas (0,7 %) raportoi vakavasta johtumistyyppisestä kuuroudesta, joka sekin johti teprotumumabihoidon lopettamiseen. Kuulon heikkenemiseen liittyvät toimenpiteet, ks. kohta 4.4.

Hyperglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa hyperglykemia (5,3 %) ja hyperglykemiaan liittyvät tapahtumat, kuten suurentunut verenglukoosiarvo (3,3 %), diabetes mellitus (2,6 %), heikentynyt glukoosinsieto (1,3 %) ja suurentunut glykosyloituneen hemoglobiinin arvo (2,0 %) olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja niitä hoidettiin tarvittaessa glukoosiarvojen hallintaan käytettävillä hoitokeinoilla. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yksi diabeettisen ketoasidoosin tapahtuma (0,7 %) potilaalla, joka sai yhden annoksen teprotumumabia. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hyperosmolaarisen hyperglykeemisen oireyhtymän tapauksia. Kaikki diabetes mellituksen, diabeettisen ketoasidoosin ja hyperosmolaarisen hyperglykeemisen oireyhtymän tapahtumat ilmenivät potilailla, joilla oli ennestään diabetes tai esidiabetes ja muita liitännäissairauksia. Potilailla, joilla on lähtötilanteessa diabetes tai esidiabetes, saattaa esiintyä enemmän hyperglykeemistä vaihtelua, sillä insuliinin ja IGF-1:n reseptorit ovat homologisia ja hyödyntävät samoja alavirran signaalintireittejä. Kohdassa 4.4 annetaan suosituksia hyperglykemian hallintaan.

Tulehduksellinen suolistosairaus (IBD)

TED01RV-tutkimuksessa yhdelle teprotumumabia saaneelle potilaalle, jolla oli ennestään IBD, kehittyi vaikea ripuli. Tämä vakava haittavaikutus (0,7 %) johti hoidon lopettamiseen, ks. kohta 4.4.

Alopesia ja silmäripsien ja kulmakarvojen lähteminen

Kliinisissä tutkimuksissa 13,2 %:lla teprotumumabihoitoa saaneista potilaista ilmeni alopesiaa ja 2,0 %:lla silmäripsien ja kulmakarvojen lähtemistä. Useimmat tapaukset olivat lieviä. Potilailla voi esiintyä karvoituksen lähtöä vielä teprotumumabihoidon päättymisen jälkeen.

Lihasspasmit

Kliinisissä tutkimuksissa lihasspasmit olivat yleisin raportoitu haittavaikutus, jota ilmeni 27,6 %:lla potilaista. Osa näistä tapahtumista ilmeni yli 4 kuukautta viimeisen infuusiokerran jälkeen ja kesti kauemmin kuin 3 kuukautta. Valtaosa tapahtumista oli lieviä, ohimeneviä, itsestään rajoittuvia ja hallittavissa ilman teprotumumabihoidon keskeyttämisen tarvetta.

Kynnen murtuminen

Kliinisissä tutkimuksissa kynnen murtumista raportoitiin 2,0 %:lla potilaista, ja osa näistä tapahtumista kesti kauemmin kuin 3 kuukautta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Teprotumumabin yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä. Hoito koostuu lääkevalmisteiden käytön lopettamisesta ja tukihoitosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG13

Vaikutusmekanismi

Teprotumumabin vaikutusmekanismia potilailla, joilla on kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä, ei ole täysin selvitetty. Teprotumumabi sitoutuu IGF-1R:iin ja estää sen aktivaatiota ja signaalinvälitystä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teprotumumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 287 potilaalla, joilla oli kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä, neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloiduissa kliinisessä tutkimuksessa (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J ja HZNP-TEP-403).

Potilaat saivat kaikissa tutkimuksissa teprotumumabia ensin aloitusannoksen 10 mg/kg infuusiona laskimoon ja sen jälkeen 20 mg/kg infuusioina kolmen viikon välein. Infuusioita annettiin yhteensä kahdeksan.

Potilaiden piti olla kilpirauhastoiminnaltaan normaaleja, tai heidän tyroksiiniarvojensa ja vapaan trijodityroniinin arvojensa piti olla alle 50 % normaaliarvoja suuremmat tai pienemmät. Optista neuropatiaa sairastavia potilaita ei otettu tutkimuksiin.

Tutkimuksiin ei otettu potilaita, jotka olivat saaneet immunosuppressiivisia hoitoja (mukaan lukien rituksimabi, tosilitsumabi tai mikä tahansa muu ei-steroidaalinen immunosuppressantti enintään 3 kuukautta ennen seulontaa) tai jotka olivat käyttäneet suun kautta tai laskimoon annettavia steroideja enintään 4 viikkoa ennen seulontaa. Tutkimuksiin ei myöskään otettu potilaita, jotka olivat saaneet silmäkuopan sädehoitoa tai mitä tahansa kilpirauhaseen liittyvän silmäoireyhtymän kirurgista hoitoa.

Aktiivinen kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä

TED01RV-, OPTIC- ja OPTIC-J-tutkimuksiin osallistui 225 potilasta, jotka olivat iältään vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä (111 potilasta satunnaistettiin saamaan teprotumumabia ja 114 lumelääkettä).

Aktiivista kilpirauhaseen liittyvää silmäoireyhtymää sairastavilla potilailla oireyhtymä oli diagnosoitu keskimäärin 5,74 kuukautta aikaisemmin, tutkittavan silmän proptoosi oli keskimäärin 22,52 mm ja tutkittavan silmän kliinisen aktiivisuuden pistearvo (CAS) oli keskimäärin 5,0.

TED01RV-, OPTIC- ja OPTIC-J-tutkimuspopulaatioiden demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat lähtötilanteessa seuraavat: mediaani-ikä 52,0 vuotta (vaihteluväli: 20–79); 14,2 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita; 72,4 % oli naisia ja 76,0 % ei tupakoinut.

Vaiheen II TED01RV-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus, joka määriteltiin niiden tutkittavien prosenttiosuudeksi, joilla tutkittavan silmän CAS-pistearvo oli pienentynyt ≥ 2 pisteellä ja proptoosimittauksen tulos oli pienentynyt ≥ 2 mm:llä lähtötilanteeseen verrattuna sillä edellytyksellä, ettei toisen silmän vastaavissa arvoissa ollut tapahtunut huonontumista (CAS-pistearvo suurentunut ≥ 2 pisteellä tai proptoosi lisääntynyt ≥ 2 mm:llä) viikolla 24.

Yhteenveto TED01RV-tutkimuksen tehotuloksista esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. TED01RV-tutkimuksen tehoparametrien yhteenveto viikolla 24 (ITT-populaatio)

	Teprotumumabi (N = 42)	Lumelääke (N = 45)	Hoitojen ero (95 % CI)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma				
Kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Toissijaiset päätetapahtumat ^b				
Proptoosi tutkittavassa silmässä (mm), LS-keskiarvo	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS tutkittavassa silmässä, LS-keskiarvo	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
GO-QoL-kyselyn näkökykyä koskevan osion muutos lähtötilanteesta, LS-keskiarvo	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = kliinisen aktiivisuuden pistearvo; CI = luottamusväli; ITT = hoitoaikeen mukainen; GO-QoL = Gravesin oftalmopatian elämänlaatukysely; LS = pienin neliösumma

Huomautus: Kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus ja proptoosin muutos lähtötilanteesta koskevat tutkittavaa silmää.

^a P-arvo saatiin logistisesta regressiomallista, jossa hoitoryhmä ja tupakointistatus olivat kovariaatteja. Teprotumumabin kerroinsuhde (*odds ratio*) lumelääkkeeseen nähden oli 8,86 (95 % CI [3,29; 23,83]).

^b Toissijaisten päätetapahtumien osalta analyysitulokset saatiin toistomittausaineistoille soveltuvalla sekamallilla (MMRM), jossa käytettiin vapaata kovarianssimatriisia. Mallissa kiinteinä tekijöinä olivat hoitoryhmä, tupakointistatus, lähtötasoarvo, käyntiajankohta, hoitoryhmän ja käyntiajankohdan välinen interaktio sekä käyntiajankohdan ja lähtötasoarvon välinen interaktio. Nollamuutos lähtötilanteesta imputoitiin ensimmäisellä lähtötasokäynnillä niiden potilaiden osalta, joille ei tehty lähtötilanteen jälkeisiä arviointoja.

Huomautus: GO-QoL-analyysin muuttujissa muunnettu pistearvo on yksittäisten kysymysten pistearvojen summa asteikolla 0 (huonoin terveys) – 100 (paras terveys).

48 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen teprotumumabiryhmässä proptoosin suhteen vasteen saavuttaneista 29 potilaasta 14:llä (48,3 %) vaste oli säilynyt ja 11:llä (37,9 %) todettiin relapsi. Relapsi määritettiin tutkittavan silmän proptoosin lisääntymiseksi ≥ 2 mm:llä viikon 24 arvosta.

Vaiheen III OPTIC- ja OPTIC--J-tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli proptoosin suhteen vasteen saavuttaneiden osuus viikolla 24 (määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, joilla tutkittavan silmän proptoosi oli vähentynyt ≥ 2 mm:llä lähtötilanteesta, eikä toisen silmän proptoosissa ollut tapahtunut huonontumista (≥ 2 mm:n lisäystä)).

Yhteenveto OPTIC-tutkimuksen tehotuloksista esitetään taulukossa 3 ja OPTIC-J-tutkimuksen tehotuloksista taulukossa 4.

Taulukko 3. OPTIC-tutkimuksen tehoparametrien yhteenveto viikolla 24 (ITT-populaatio)

	Teprotumumabi (N = 41)	Lumelääke (N = 42)	Hoitojen ero (95 % CI)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma				
Proptoosin suhteen vasteen saavuttaneiden osuus, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Toissijaiset päätetapahtumat				
Kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
CAS-pisteiden suhteen vasteen saavuttaneiden osuus, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Proptoosin (mm) muutos lähtötilanteesta viikolle 24, LS-keskiarvo	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b

	Teprotumumabi (N = 41)	Lumelääke (N = 42)	Hoitojen ero (95 % CI)	p-arvo
Kaksoiskuvien suhteen vasteen saavuttaneiden osuus, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
GO-QoL-kyselyn näkökykyä koskevan osion muutos lähtötilanteesta, LS-keskiarvo	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
GO-QoL-kyselyn ulkonäköä koskevan osion muutos lähtötilanteesta, LS-keskiarvo	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = kliinisen aktiivisuuden pistearvo; CI = luottamusväli; GO-QoL = Gravesin oftalmopatian elämänlaatumittaus; ITT = hoitoaikeen mukainen; LS = pienin neliösumma

Huomautus: Proptoosin suhteen vasteen saavuttaneiden osuus, kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus, CAS-pisteiden suhteen vasteen saavuttaneiden osuus ja kaksoiskuvien suhteen vasteen saavuttaneiden osuus koskevat tutkittavaa silmää.

Kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus = Kokonaisvasteen saavuttaneet määritellään tutkittaviksi, joilla CAS-pistearvo oli pienentynyt ≥ 2 pisteellä ja proptoosi oli pienentynyt ≥ 2 mm:llä lähtötilanteeseen verrattuna sillä edellytyksellä, ettei toisen silmän CAS-pisteissä tai proptoosissa ollut tapahtunut vastaavaa huonontumista (≥ 2 pisteen/mm:n lisäys) viikolla 24.

CAS-pisteiden suhteen vasteen saavuttaneiden osuus = CAS-pisteiden suhteen vasteen saavuttaneet määritellään tutkittaviksi, joiden CAS-pistearvo oli pienentynyt 0 tai 1 pisteeseen viikolla 24.

Kaksoiskuvien suhteen vasteen saavuttaneiden osuus = Kaksoiskuvien suhteen vasteen saavuttaneet määritellään tutkittaviksi, joilla tutkittavan silmän kaksoiskuvat olivat vähentyneet ≥ 1 asteella ilman, että toisen silmän kaksoiskuvat olivat pahentuneet vähintään yhdellä asteella viikolla 24.

^a Cochran-Mantel-Haenszelin (CMH) testi, joka stratifioitiin tupakkatuotteiden käytön mukaan (tupakoija vs. tupakoimaton).

^b Tulokset saatiin toistomittausaineistoille soveltuvan sekamallin (MMRM) analyysistä, jonka vapaassa kovarianssimatriisissa hyödynnettiin seuraavia: lähtötasoarvo, tupakkatuotteiden käyttö, hoitoryhmä, käyntiajankohda, käyntiajankohdan ja hoitoryhmän välinen interaktio sekä käyntiajankohdan ja lähtötasoarvon välinen interaktio. Nollamuutos lähtötilanteesta imputoitiin ensimmäisellä lähtötilanteen jälkeisellä käynnillä niiden potilaiden osalta, joilta ei saatu mitään lähtötilanteen jälkeisiä arvoja.

^c Arvioitiin vain niiltä tutkittavilta, joilla esiintyi kaksoiskuvia lähtötilanteesta.

Viikon 24 kohdalla proptoosin suhteen vasteen saavuttaneista 34 tutkittavasta 10:llä (29,4 %) todettiin relapsi 48 viikkoa kestäneen hoidottoman seurantajakson aikana. Niistä 21 tutkittavasta, joille tehtiin arviointia viikolla 72, vaste oli säilynyt 19:llä (90,5 %).

Taulukko 4. OPTIC-J-tutkimuksen tehoparametrien yhteenveto viikolla 24 (ITT-populaatio)

	Teprotumumabi (N = 27)	Lumelääke (N = 27)	Hoitojen ero (95 % CI)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma				
Proptoosin suhteen vasteen saavuttaneiden osuus, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Toissijaiset päätetapahtumat				
Kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS-pisteiden suhteen vasteen saavuttaneiden osuus, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Proptoosin muutos lähtötilanteesta, LS-keskiarvo	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = kliinisen aktiivisuuden pistearvo; CI = luottamusväli; ITT = hoitoaikeen mukainen; LS = pienin neliösumma

Huomautus: Proptoosin suhteen vasteen saavuttaneiden osuus, kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus ja CAS-pisteiden suhteen vasteen saavuttaneiden osuus koskevat tutkittavaa silmää.

Kokonaisvasteen saavuttaneiden osuus = Kokonaisvasteen saavuttaneet määritellään tutkittaviksi, joilla CAS-pistearvo oli pienentynyt ≥ 2 pisteellä ja proptoosi oli pienentynyt ≥ 2 mm:llä lähtötilanteeseen verrattuna sillä edellytyksellä, ettei toisen silmän CAS-pisteissä tai proptoosissa ollut tapahtunut vastaavaa huonontumista (≥ 2 pisteen/mm:n lisäys) viikolla 24.

CAS-pisteiden suhteen vasteen saavuttaneiden osuus = CAS-pisteiden suhteen vasteen saavuttaneet määritellään tutkittaviksi, joiden CAS-pistearvo oli pienentynyt 0 tai 1 pisteeseen viikolla 24.

^a p-arvo arvioitiin Cochran-Mantel-Haenszelin testillä, jota mukautettiin satunnaistamisen stratifointitekijän mukaan (tupakkatuotteiden käyttö).

^b p-arvo saatiin toistomittausaineistoille soveltuvan sekamallin analyysistä, jonka vapaassa varianssi-kovarianssimatriisissa muutos lähtötasoarvosta oli vastemuuttuja ja seuraavat olivat kovariaatteja: lähtötasoarvo, hoitoryhmä, tupakkatuotteiden käyttö, käyntiajankohta, käyntiajankohdan ja hoitoryhmän välinen interaktio sekä käyntiajankohdan ja lähtötasoarvon välinen interaktio.

Krooninen kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä

Vaiheen IV tutkimukseen (HZNP-TEP-403) osallistui 62 potilasta, joilla oli krooninen kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä (42 satunnaistettiin saamaan teprotumumabia ja 20 satunnaistettiin saamaan lumelääkettä). Kroonista kilpirauhaseen liittyvää silmäoireyhtymää sairastavilla potilailla oireyhtymä oli diagnosoitu keskimäärin 5,18 vuotta aikaisemmin, tutkittavan silmän proptoosi oli keskimäärin 24,40 mm ja tutkittavan silmän CAS-pistearvo oli keskimäärin 0,4. Tutkimuspopulaation demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 49 vuotta (vaihteluväli: 18–75); 85,5 % potilaista oli alle 65-vuotiaita, 14,5 % oli vähintään 65-vuotiaita; 80,6 % oli naisia ja 87,1 % ei tupakoinut.

HZNP-TEP-403-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkittavan silmän proptoosin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24. Ensimmäinen toissijaisista päätetapahtumista oli proptoosin suhteen vasteen saavuttaneiden osuus, joka määriteltiin niiden tutkittavien prosenttiosuudeksi, joilla tutkittavan silmän proptoosi oli vähentynyt ≥ 2 mm:llä lähtötilanteesta ilman, että toisen silmän proptoosi oli pahentunut (≥ 2 mm:n lisäys) viikolla 24.

Yhteenveto HZNP-TEP-403-tutkimuksen tehotuloksista esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5. HZNP-TEP-403-tutkimuksen tehoparametrien yhteenveto viikolla 24 (ITT-populaatio)

	Teprotumumabi (N = 42)	Lumelääke (N = 20)	Hoitojen ero (95 % CI)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma				
Proptoosin muutos lähtötilanteesta viikolla 24, LS-keskiarvo	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
Toissijainen päätetapahtuma				
Proptoosin suhteen vasteen saavuttaneiden osuus, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
GO-QoL-kyselyn näkökykyä koskevan osion muutos lähtötilanteesta, LS-keskiarvo	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

CI = luottamusväli; GO-QoL = Gravesin oftalmopatian elämänlaatukysely; ITT = hoitoaikkeen mukainen; LS = pienin neliösumma

Huomautus: Vasteen saavuttaneiden osuuksissa tutkittava, jolle ei tehty viikon 24 arviointia, katsottiin hoitoon vastaamattomaksi.

Huomautus: Proptoosin muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ja proptoosin suhteen vasteen saavuttaneiden osuus koskevat tutkittavaa silmää.

^a p-arvo saatiin toistomittausaineistoille soveltuvan sekamallin analyysistä, jonka vapaassa varianssi-kovarianssimatriisissa muutos lähtötasoarvosta oli vastemuuttuja ja seuraavat olivat kovariaatteja: lähtötasoarvo, hoitoryhmä, käyntiajankohta, käyntiajankohdan ja hoitoryhmän välinen interaktio sekä käyntiajankohdan ja lähtötasoarvon välinen interaktio.

^b p-arvo saatiin Fisherin eksaktista testistä. Lumelääke oli analyysissä viiteryhmä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tepezza-valmisteen käytöstä kilpirauhaseen liittyvän silmäoireyhtymän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Immunogeenisyys

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (OPTIC), jossa teprotumumabia annettiin 24 viikon pituisen jakson ajan laskimoon osallistujille, joilla oli aktiivinen kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä, 4,9 %:lla (2/41) osallistujista todettiin sitovia lääkevasta-aineita lähtötilanteen jälkeisillä käynneillä. Lääkevasta-aineet eivät näyttäneet vaikuttavan tehoon, turvallisuuteen tai farmakokinetiikkaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Teprotumumabin farmakokinetiikkaa on kuvailtu populaatiofarmakokineettisellä kaksitilamallilla. Kerta-annoksen laskimoon saaneilta 10 terveeltä tutkittavalta (annos 1 500 mg) ja 176 potilaalta, joilla oli kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä (ensimmäinen infuusio 10 mg/kg ja sen jälkeen 7 toistuvaa 20 mg/kg annosta kolmen viikon välein), saatujen tietojen perusteella teprotumumabi noudattaa annosriippuvaista farmakokinetiikkaa. Suositellulla annostusohjelmalla (ensimmäinen infuusio 10 mg/kg ja sen jälkeen 7 toistuvaa 20 mg/kg annosta kolmen viikon välein) teprotumumabin arvioitu keskimääräinen ($\pm$ keskihajonta) AUC_{ss} -arvo oli 139 (± 27) $\text{mg} \times \text{h/ml}$, $C_{\max,ss}$ -huippupitoisuus oli 675 (± 147) mikrog/ml ja $C_{\min,ss}$ -jäännöspitoisuus oli 159 (± 38) mikrog/ml.

Jakautuminen

Suosittelulla teprotumumabin annostusohjelmalla populaatiofarmakokineettinen arvio teprotumumabin keskimääräisestä ($\pm$ keskihajonta) jakautumistilavuudesta oli 6,76 ($\pm 1,17$) l.

Biotransformaatio

Teprotumumabin metaboliaa ei ole täysin selvitetty. Teprotumumabin oletetaan kuitenkin metaboloituvan proteolyysin kautta.

Eliminaatio

Suosittelulla teprotumumabin annostusohjelmalla populaatiofarmakokineettinen arvio teprotumumabin keskimääräisestä ($\pm$ keskihajonta) puhdistumasta oli 0,27 ($\pm 0,07$) l/vrk ja arvio eliminaation puoliintumisajasta oli 22 (± 4) vrk.

Erityisryhmät

Teprotumumabin farmakokinetiikassa ei todettu teprotumumabin antamisen jälkeen kliinisesti merkittäviä potilaan ikään (18–80 vuotta), sukupuoleen, etniseen taustaan, munuaisten toimintaan, bilirubiiniarvoihin, aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuuksiin tai alaniiniaminotransferaasin (ALAT) pitoisuuksiin perustuvia eroja. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta jaavanmakakeilla selvittäneissä tutkimuksissa todettiin ei-haitallista, korjaantuvaa kateenkorvan atrofiaa, seerumin alkalisen fosfataasiarvon laskua ja painonnousun hidastumista altistuksilla, jotka vastasivat ihmisen altistusta suositellulla kliinisellä annoksella.

Karsinogeenisyys ja mutageenisyys

Teprotumumabin karsinogeenisuutta ja mutageenisuutta ei ole arvioitu.

Hedelmällisyys

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta jaavanmakakeilla selvittäneissä tutkimuksissa ei todettu urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvaa toksisuutta eikä histopatologisia löydöksiä.

Alkio- ja sikiötoksisuus

Alkion- ja sikiönkehitystä selvittäneessä tutkimuksessa seitsemälle tiineelle jaavanmakakille annettiin laskimoon teprotumumabia yhdellä annostasolla (AUC-arvon perusteella 8,3 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos) kerran viikossa 20. tiineyspäivästä tiineyden päättymiseen asti. Teprotumumabihoitoa saaneessa ryhmässä esiintyi enemmän keskenmenoja (2 sikiötä 7:stä, 28,6 %) kuin verrokkiryhmässä (1/6, 16,7 %). Teprotumumabi aiheutti sikiön kasvun hidastumista tiineyden aikana, pienempää sikiöiden kokoa ja painoa keisarileikkauksessa, istukan painon ja koon pientymistä ja sikiöveden määrän pientymistä. Kaikilla altistuneilla sikiöillä havaittiin useita ulkoisia poikkeavuuksia ja luuston poikkeavuuksia, kuten kallon epämuodostumia, pientä silmien välistä etäisyyttä, pienileukaisuutta, nenän terävyyttä ja kapeutta sekä kallon luiden, rintalastan segmenttien, ranteiden ja nilkkojen luiden sekä hampaiden poikkeavaa luutumista. Testattu annos oli annos, joka ei aiheuttanut emolle havaittavia haittavaikutuksia.

Teprotumumabin vaikutusmekanismin eli IGF-1R:n signaalinvälityksen eston perusteella altistuminen teprotumumabille voi vahingoittaa sikiötä.

Toksisuus nuorille eläimille

Nuorilla (11–14 kuukauden ikäisillä) jaavanmakakeilla 13 viikkoa kestänyt teprotumumabihoito aiheutti luumassan (luun mineraalisäällön ja tiheyden) pientymistä, luiden kapenemista ja kuorikerroksen ohentumista, jonka katsottiin johtuvan periostealisen ekspansion vähenemisestä, ja painonnousun hidastumista, joskin sen korjaantumisesta saatiin joitakin merkkejä 13 viikkoa kestäneen toipumisjakson jälkeen. Nämä löydökset todettiin altistuksilla, jotka olivat samaa luokkaa kuin aikuisten altistus suositellulla kliinisellä annoksella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 20 (E432)
Trehaloosidihydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Kylmäkuivattu jauhe avaamattomassa injektiopullossa

4 vuotta

Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu infuusioliuos

Injektiopullossa olevan, käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan enintään 4 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C) tai enintään 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Infuusiopussissa olevan, laimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 24 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C).

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen käyttökuntoon saattamista ja laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos laimennettua liuosta säilytetään jääkaapissa ennen potilaalle antoa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen infuusiota.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaasta tyypin I lasista valmistettu 20 ml:n injektiopullo, jossa on harmaa tulppa (FluroTec-pinnoitettua klorobutyyliä) ja alumiinisineti sekä polypropeenista valmistettu mattapunainen irti napsautettava korkki.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Terveystenhuollon ammattilaisen on valmistettava Tepezza aseptisellä tekniikalla, jotta voidaan varmistua valmistellun liuoksen steriiliydestä.

Käyttökuntoon saatettu teprotumumabi on lähes väritön tai hieman rusehtava, kirkas tai opalisoiva liuos, jossa ei ole vierashiukkasia. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Injektiopullo on hävitettävä, jos liuoksessa on hiukkasia tai värimuutoksia. Säilyvyys käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Lääkevalmisteen valmistelu ennen antoa

Vaihe 1: Laske annos (mg) ja määritä 10 mg/kg tai 20 mg/kg annokseen tarvittavien injektiopullojen lukumäärä potilaan painon perusteella. Yksi injektiopullo sisältää 500 mg teprotumumabia.

Vaihe 2: Käytä asianmukaista aseptistä tekniikkaa ja saata kukin injektiopullo käyttökuntoon 10 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä. Varmista, että veden virtaus ei osu suoraan kylmäkuivattuun jauhekakkuun. Älä ravista liuosta vaan pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kylmäkuivattu jauhe on liennut. Käyttökuntoon saatetun liuoksen kokonaistilavuus on 10,5 ml. Vedä injektiopullosta 10,5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta, jotta saat 500 mg. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen lopullinen pitoisuus on 47,6 mg/ml.

Vaihe 3: Käyttökuntoon saatettu liuos on jatkolaimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionesteellä ennen infuusiota. Käytä laimennetun liuoksen valmisteluun 100 ml:n infuusiopusseja, jos annos on alle 1 800 mg, ja 250 ml:n infuusiopusseja, jos annos on vähintään 1 800 mg. Jotta infuusiopussin sisältämä nestemäärä pysyy samana, poista pussiin lisättävää käyttökuntoon saatettua liuosta vastaava laskettu määrä nestettä infuusiopussista steriilillä ruiskulla ja neulalla. Pussista poistettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos on hävitettävä.

Vaihe 4: Vedä käyttökuntoon saatetu(i)sta injektiopullo(i)sta potilaan painoon (kg) perustuva tarvittava määrä liuosta ja siirrä se infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-

infuusionestettä. Sekoita laimennettu liuos varovasti kääntelemällä. Älä ravista. Jos laimennettua liuosta säilytetään jääkaapissa ennen potilaalle antoa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen infuusiota. Varmista huolellisesti, että valmisteltu liuos on steriiliä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Teprotumumabin ja polyeteenistä (PE), polyvinyylikloridista (PVC), polyuretaanista (PUR) tai polyolefiinista (PO) valmistettujen pussien ja infuusioletkustojen välillä ei ole todettu yhteensopimattomuuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1941/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. kesäkuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Tanska

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

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

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Tepezzan käyttöä kussakin jäsenmaassa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelmalla pyritään

- antamaan terveydenhuollon ammattilaisille tietoa kuulon heikkenemisen sekä alkio- ja sikiötoksisuuden riskeistä
- antamaan potilaille tietoa kuulon heikkenemisen sekä alkio- ja sikiötoksisuuden riskeistä.

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikissa jäsenmaissa, joissa Tepezza on markkinoilla, kaikilla potilaiden Tepezza-hoitoon osallistuvilla terveydenhuollon ammattilaisilla on käytettävissään seuraavat koulutusmateriaalit:

- terveydenhuollon ammattilaisen koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

Terveydenhuollon ammattilaisen koulutusmateriaali:

- valmisteyhteenveto
- terveydenhuollon ammattilaisen opas.

• Terveydenhuollon ammattilaisen opas

- Tiedot Tepezzan turvallisuudesta liittyen kuulon heikkenemiseen sekä alkio- ja sikiötoksisuuteen.
- Kuulon heikkenemisen varhaisten löydösten ja oireiden hoito.
- Ennen Tepezza-hoitopäätöksen tekemistä lääkärin on keskusteltava potilaan kanssa seuraavista asioista:
 - Mahdollisuus, että Tepezza voi aiheuttaa kuulon heikkenemistä, ja silmällä pidettävät löydökset ja oireet.
 - Kuulon heikkenemistä on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti.
 - Potilaan tulee hakeutua lääkäriin hoitoon mahdollisimman pian, jos kuulossa tapahtuu muutoksia.
 - Tepezza voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.
 - Tepezza-hoitoa harkitsevan potilaan on kerrottava lääkärille, jos hän on raskaana.
 - Tepezza-hoidon aikana on tärkeää käyttää asianmukaista ehkäisyä.
 - Tepezza-hoitoa saavan potilaan on ilmoitettava lääkärille viipymättä, jos hän tulee raskaaksi.
 - Terveydenhuollon ammattilainen antaa potilaalle potilasoppaan ja pakkausselosteen.

Potilaan tietopaketti:

- pakkausseloste
- potilasopas.
- **Potilasopas:**
 - kuvaus kuulon heikkenemisen riskistä ja tärkeimmät löydökset ja oireet
 - kuvaus siitä, mitä on tehtävä, jos kuulon heikkenemisen löydöksiä ja oireita ilmenee
 - tietoa lääkärin suorittamasta kuulontutkimuksesta ennen Tepezza-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja sen jälkeen
 - ohjeet hakeutua lääkäriin hoitoon, jos kuulo-ongelmia tai olemassa olevien kuulo-ongelmien pahenemista ilmenee
 - tietoa syntymättömään lapseen kohdistuvien haittojen riskistä
 - ohjeet kertoa lääkärille, jos potilas on raskaana ennen Tepezza-hoidon aloittamista
 - ohjeet asianmukaisesta ehkäisystä Tepezza-hoidon aikana
 - ohjeet ilmoittaa lääkärille viipymättä, jos potilas tulee raskaaksi Tepezza-hoidon aikana.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TEPEZZA 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
teprotumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää 500 mg teprotumumabia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektio pullo sisältää 47,6 mg/ml teprotumumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 20 (E432), trehaloosidihydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektio pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon, käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1941/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TEPEZZA 500 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
teprotumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg teprotumumabia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 47,6 mg/ml teprotumumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 20 (E432), trehaloosidihydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Katso laimennetun lääkkeen kesto aika pakkausselosteesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1941/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

TEPEZZA 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos teprotumumabi

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Tepezza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tepezzaa
3. Miten Tepezzaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tepezzan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tepezza on ja mihin sitä käytetään

Tepezza sisältää teprotumumabia, joka on eräänlainen proteiini (monoklonaalinen vasta-aine).

Tätä lääkettä käytetään aikuisten keskivaikean tai vaikean kilpirauhaseen liittyvän silmäoireyhtymän (Basedowin taudin silmäoireyhtymän) hoitoon.

Kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä on autoimmuunisairaus, jossa immuunijärjestelmä (kehon luontainen puolustusjärjestelmä) hyökkää silmiä ympäröivien lihasten ja rasvakudoksen kimppuun. Silmiä ympäröivissä lihaksissa ja rasvakudoksessa on proteiinia, jota kutsutaan insuliininkaltaisen kasvutekijä-1:n reseptoriksi (IGF-1R). Ihmisillä, joilla on kilpirauhaseen liittyvä silmäoireyhtymä, immuunijärjestelmä aktivoi IGF-1-reseptorin, ja tämän aiheuttama tulehdusreaktio ja turvotus työntävät silmiä eteenpäin, jolloin ne näyttävät pullottavan päästä. Se voi aiheuttaa myös kahtena näkemistä ja vaikeissa tapauksissa vahingoittaa näkökykyä pysyvästi.

Tepezzan vaikuttava aine, eli teprotumumabi, estää IGF-1R-proteiinin toiminnan, jolloin immuunijärjestelmä ei pääse hyökkäämään silmiä ympäröivien lihasten ja rasvakudosten kimppuun. Tämä vähentää turvotusta ja laskee painetta silmien ympärillä, mikä lievittää sairauden oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tepezzaa

Älä käytä Tepezzaa

- jos olet allerginen teprotumumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana (ks. kohta Raskaus, imetys ja ehkäisy).

Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai sairaanhoitajalta ennen kuin sinulle annetaan Tepezzaa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Tepezzaa, jos

- sinulla on aiemmin esiintynyt kuulo-ongelmia tai jos käytät kuulolaitetta
- olet herkkä melulle
- sinulla on diabetes tai esidiabetes
- sinulla on tulehduksellinen suolistosairaus
- olet raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista
- tupakoit
- sinulla on aiemmin esiintynyt korkeaa verenpainetta.

Tupakointi on lopetettava ennen hoidon aloittamista. Lääkärin on ehkä seurattava verenpainettasi ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Lääkäri selittää Tepezza-hoidon hyödyt ja riskit ja antaa sinulle potilasoppaan, joka sisältää tietoa kuulo-ongelmien kehittymisriskistä ja tehokkaan ehkäisyn käyttämisen tarpeesta hoidon aikana.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Sinua tarkkaillaan infuusion ajan ja 90 minuuttia sen jälkeen siltä varalta, että saat infuusioon liittyvän reaktion. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat itselläsi infuusioon liittyvän reaktion oireita, erityisesti jos näin käy tarkkailujakson päätyttyä. Infuusioon liittyvien reaktioiden oireet on kerrottu kohdassa 4 Mahdolliset haittavaikutukset.

Korkea verensokeri (hyperglykemia)

Tepezza voi aiheuttaa verensokeriarvojen nousua, erityisesti jos sinulla on jo ennestään diabetes tai esidiabetes (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Lääkäri tai hoitaja tarkistaa verensokeriarvosi ennen hoidon aloittamista ja seuraa niitä hoidon aikana ja enintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos verensokeriarvosi eivät pysy nykyisellä diabeteslääkitykselläsi hyvin hallinnassa, keskustele asiasta lääkärin kanssa. On tärkeää varmistaa, että verensokeriarvojasi hoidetaan asianmukaisesti ennen Tepezza-hoidon aloittamista.

Kuulo-ongelmat

Tepezza voi aiheuttaa kuulo-ongelmia, mukaan lukien vaikeaa kuulon heikkenemistä, mikä voi olla pysyvää. Kuulo-ongelmien oireet on lueteltu kohdassa 4 Mahdolliset haittavaikutukset. Jos sinulla on jo ennestään kuulo-ongelmia, oireesi saattavat pahentua hoidon aikana tai sen jälkeen. Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos huomaat muutoksia kuulossasi milloin tahansa.

Hoidon aikana pitää välttää melua. Kuulosi tarkistetaan kuulontutkimuksella ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen.

Lääkäri päättää, onko sinulle tarpeen tehdä muita kuulontutkimuksia, ja seuraa kuuloasi 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos sinulla ilmenee kuulon heikkenemistä, joka vaatii lääkärinhoitoa, vaikuttaa kykyysi suoriutua päivittäisistä toimista tai pahenee, lääkäri saattaa lopettaa Tepezza-hoidon.

Tulehduksellinen suolistosairaus

Tepezza voi aiheuttaa tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) kuten paksusuolen ja peräsuolen tulehduksen, mukaan lukien haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin, pahenemista. Jos huomaat hoidon aikana mitä tahansa IBD:n pahenemisvaiheen oireita (ks. kohta 4), kerro siitä lääkärille tai hakeudu lääkärinhoitoon mahdollisimman pian.

Lapset ja nuoret

Tepezzaa ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Tämän lääkkeen turvallisuutta ja hyötyjä ei ole varmistettu näissä potilasryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja Tepezza

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa kuuloon; näitä ovat esimerkiksi

- tietyt antibiootit (esimerkiksi aminoglykosidit ja vankomysiini)
- platinaa sisältävät syöpälääkkeet
- tietyt nesteenoistolääkkeet (loop-diureetit).

Näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Tepezzan kanssa voi lisätä kuulo-ongelmien riskiä.

Raskaus, imetys ja ehkäisy

Raskaus

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

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana. Tepezza voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Ehkäisy

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä riittävää ehkäisyä Tepezza-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen hoitokerran jälkeen.

Imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetat. Ei tiedetä, erittykö tämä lääke äidinmaitoon, eikä mahdollista riskiä imetetävälle vauvalle tunneta. Jos aiot imettää, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla voi esiintyä väsymystä tai päänsärkyä Tepezza-hoidon aikana. Se voi heikentää ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä. Jos sinulla esiintyy näitä oireita, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

Tepezza sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,05 mg polysorbaatti 20:tä per 10,5 ml liuosta. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Tepezzaa annetaan

Tämä lääke annetaan terveydenhuollon toimipaikassa terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Saat yhteensä kahdeksan infuusiota aina kolmen viikon välein. Tepezza-annos määräytyy painon perusteella.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle tämän lääkkeen infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Lääkäri päättää infuusion keston.

Jos sinulle annetaan enemmän Tepezzaa kuin pitäisi

Terveystieteiden ammattilaiset huolehtivat Tepezza-antamisesta, joten on epätodennäköistä, että saisit liian suuren annoksen. Jos näin kuitenkin käy, lääkäri seuraa sinua haittavaikutusten löydösten ja oireiden varalta ja antaa sinulle hoitoa tarvittaessa.

Jos Tepezza-annos jää väliin

Jos sinulta jää annos väliin, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä ja varaa uusi käyntiaika Tepezza-antoa varten. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos pitää antaa.

Jos lopetat Tepezza-hoidon

Älä lopeta Tepezza-hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat itselläsi mitään seuraavista oireista infuusion aikana tai sen jälkeen:

Infuusioon liittyvät reaktiot (yleinen, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

Sinulla voi esiintyä esimerkiksi seuraavia oireita:

- hengitysvaikeudet tai rintakipu
- ihon punoittaminen tai ihottuma
- vilunväristykset tai paleleminen
- huonovointisuus
- huimaus
- nopea sydämensyke
- tajunnan menettäminen.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimpään päivystykseen, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista:

Erittäin korkea verensokeri (hyperglykemia)

Tepezza voi aiheuttaa hallitsematonta verensokerin nousua etenkin, jos sinulla on ennestään diabetes tai esidiabetes. Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle tai hakeudu lähimpään päivystykseen, jos sinulla ilmenee erittäin korkean verensokerin merkkejä, joita ovat esimerkiksi:

- diabeettinen ketoasidoosi (melko harvinainen, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta) – diabetesta sairastavilla esiintyvä mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jossa sokerin ja ketoaineiden määrä veressä kasvaa insuliinin puutteen vuoksi. Varhaisvaiheen oireita ovat voimakas jano ja tihentynyt virtsaamistarve. Muita mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, väsymys ja sekavuus, vatsakipu, tavallista nopeampi tai syvempi hengitys ja hedelmäisen hajuinen hengitys.
- hyperosmolaarinen hyperglykeeminen oireyhtymä (yleisyys tuntematon, saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) – vakava tila, joka kehittyy, jos verensokeriarvo nousee erittäin korkeaksi useiden päivien tai viikkojen aikana, ja aiheuttaa vaikeaa elimistön kuivumista ja sekavuutta.

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista:

Kuulo-ongelmat

Sinulla voi esiintyä esimerkiksi seuraavia oireita:

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- korvien meneminen lukkoon tai paineen tunne korvassa (epämukava tunne korvassa)
- osittainen tai täydellinen kuulon menetys
- korvien soiminen (tinnitus)
- oman äänen kuuluminen tavallista kovempaan
- huonokuuloisuus.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- tärykalvon vaurio
- lisääntynyt herkkyys tietyille äänille.

Tulehduksellisen suolistosairauden paheneminen (melko harvinainen, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

Oireita voivat olla esimerkiksi lisääntynyt löysien ulosteiden määrä, vatsakipu, vatsan kouristukset tai verta ulosteessa.

Ks. lisätietoja myös kohdasta 2 Varoitukset ja varotoimet.

Muut haittavaikutukset:

Useimmat seuraavista haittavaikutuksista ovat lieviä tai keskivaikeita.

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- lihaskouristukset
- ripuli
- hiustenlähtö
- äärimmäinen väsymys tai voimattomuus
- pahoinvointi
- päänsärky.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- kuiva iho
- makuaistin muutokset
- COVID-19
- korkea verensokeri
- painon lasku
- diabetes mellitus
- kynsien lohkeilu, murtuminen tai irtoaminen kynsipedistä
- kulmakarvojen tai silmäripsien lähteminen
- esidiabetes
- kynnen värimuutos
- yksien tai useampien kuukautisten jääminen väliin
- epäsäännölliset kuukautiset
- runsaat kuukautiset
- niukemmat kuukautiset
- kuukautiskivut tai -krampit.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- sisäänkasvanut kynsi

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Tepezzan säilyttäminen

Terveystieteiden ammattilaiset huolehtivat Tepezzan säilyttämisestä sairaalassa tai klinikalla.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Avaamattomat injektiopullot:

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tepezza sisältää

- Vaikuttava aine on teprotumumabi.
- Yksi injektiopullo sisältää 500 mg teprotumumabia.

Muut aineet ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 20 (E432) ja trehaloosidihydraatti. Ks. kohta 2 Tepezza sisältää polysorbaattia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tepezza on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos. Se toimitetaan lasisessa, kumitulpallisessa injektiopullossa, joka sisältää 500 mg teprotumumabia. Kuiva-aine on valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe kerta-annosinjektiopullossa. Yhdessä pakkauksessa on yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Valmistaja
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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, filiaal 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**Annostus ja antotapa**

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Tepezza aseptisella tekniikalla, jotta voidaan varmistua valmistellun liuoksen steriiliydestä.

Lääkevalmisteen valmistelu ennen antoa

Vaihe 1: Laske annos (mg) ja määritä 10 mg/kg tai 20 mg/kg annokseen tarvittavien injektioipullojen lukumäärä potilaan painon perusteella. Yksi Tepezza-injektioipullo sisältää 500 mg teprotumumabia.

Vaihe 2: Käytä asianmukaista aseptista tekniikkaa ja saata kukin injektioipullo käyttökuntoon 10 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä. Varmista, että veden virtaus ei osu suoraan kylmäkuivattuun jauhekakkuun. Älä ravista liuosta vaan pyörittele injektioipulloa varovasti, kunnes kylmäkuivattu jauhe on liennut. Käyttökuntoon saatetun liuoksen kokonaistilavuus on 10,5 ml. Vedä injektioipullostaa 10,5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta, jotta saat 500 mg. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen lopullinen pitoisuus on 47,6 mg/ml.

Vaihe 3: Käyttökuntoon saatettu liuos on jatkolaimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä ennen infuusiota. Käytä laimennetun liuoksen valmisteluun 100 ml:n infuusiopusseja, jos annos on alle 1 800 mg, ja 250 ml:n infuusiopusseja, jos annos on vähintään 1 800 mg. Jotta infuusiopussin sisältämä nestemäärä pysyy samana, poista pussiin lisättävää käyttökuntoon saatettua liuosta vastaava määrä nestettä infuusiopussista steriilillä ruiskulla ja neulalla. Pussista poistettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos on hävitettävä.

Vaihe 4: Vedä käyttökuntoon saatetu(i)sta injektioipullo(i)sta potilaan painoon (kg) perustuva tarvittava määrä liuosta ja siirrä se infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä. Sekoita laimennettu liuos varovasti kääntelemällä. Älä ravista. Jos laimennettua

liuosta säilytetään jääkaapissa ennen potilaalle antoa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen infuusiota. Varmista huolellisesti, että valmisteltu liuos on steriiliä.

Teprotumumabin ja polyeteenistä (PE), polyvinyylikloridista (PVC), polyuretaanista (PUR) tai polyolefiinista (PO) valmistettujen pussien ja infuusiokustojen välillä ei ole todettu yhteensopimattomuuksia.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen ulkonäkö

Käyttökuntoon saatettu Tepezza on lähes väritön tai hieman rusehtava, kirkas tai opalisoiva liuos, jossa ei ole vierashiukkasia. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuos on hävitettävä, jos siinä on hiukkasia tai värimuutoksia.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun infuusioliuoksen säilyttäminen

Injektiopullossa olevan, käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan enintään 4 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C) tai enintään 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Infuusiopussissa olevan, laimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 24 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C).

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen käyttökuntoon saattamista ja laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos laimennettua liuosta säilytetään jääkaapissa ennen potilaalle antoa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen infuusiota.

Antotapa

- Tämä lääkevalmiste annetaan infuusiona laskimoon. Sitä ei saa antaa nopeana injektiona eikä bolusinjektiona laskimoon.
- Ennen infuusiota:
 - Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä.
 - Käyttökuntoon saatettu liuos on jatkolaimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionesteellä.
- Tepezzaa ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusiokustun kautta.
- Kahden ensimmäisen infuusion kohdalla laimennettu liuos annetaan laskimoon vähintään 90 minuutin kuluessa. Jos potilas sietää tämän hyvin, seuraavat infuusiot voidaan antaa vähintään 60 minuutin kestoisina.
- Jos potilas ei siedä 60 minuutin kestoista infuusiota hyvin, myöhempien infuusioiden kesto on pidettävä vähintään 90 minuutissa, infuusionopeutta on pienennettävä ja myöhempien infuusioiden kohdalla suositellaan esilääkityksen antamista.

Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.