

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPEZZA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg teprotumumabot tartalmaz injekciós üvegenként. A teprotumumab egy rekombináns DNS-technológiával, kínai hörcsög petefészek sejtekben előállított teljesen humán IgG1 monoklonális antitest.

Az elkészített oldat 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) teprotumumabot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 1,05 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 10,5 ml elkészített oldatot tartalmazó térfogategységenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz)

Fehér vagy törtfehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A TEPEZZA közepesen súlyos illetve súlyos pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathiában (*thyroid eye disease*, TED-ben) szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A gyógyszerrel történő kezelést a pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathia diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell előírnia és felügyelnie. Egészségügyi szakembernek kell beadnia, olyan orvos felügyelete mellett, aki képes szakmailag megfelelő ellátást nyújtani az infúziós reakciók jelentkezésekor.

Adagolás

Az adagolás a beteg tényleges testtömege alapján történik. Az ajánlott kezdő dózis 10 mg/ttkg, amit további 7 alkalommal adagolt 20 mg/ttkg-os dózis követ, háromhetente egyszer intravénás infúzió formájában.

Az első 2 infúzió esetében a hígított oldatot intravénás infúzióként legalább 90 perc alatt kell beadni. Ha azok jól tolerálhatók, a 3-8. infúziók minden harmadik héten, 60 perc alatt beadhatók (lásd „Az

alkalmazás módja” című részt). Terápiás válasz 8 dózissal történő kezelés esetén várható. További dózisok nem adhatók, ha ezzel az adagolási renddel nem sikerült terápiás választ elérni.

Javasolt premedikáció

Azoknál a betegeknél, akiknél a teprotumumab első két infúziója során azonnali túlérzékenységi reakciók vagy infúziós reakciók észlelhetők, antihisztamin, lázcsillapító, kortikoszteroid készítményekkel történő premedikáció és/vagy minden további infúzió csökkentett infúziós sebességgel történő beadása javasolt (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 év feletti betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Általánosságban véve a veseelégtelenség várhatóan nem befolyásolja jelentősen a monoklonális antitestek farmakokinetikáját. Ezért veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Általánosságban véve a májelégtelenség várhatóan nem befolyásolja jelentősen a monoklonális antitestek farmakokinetikáját. Ezért májelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A teprotumumab nem alkalmazható gyermekeknél a születéstől a serdülőkorig, a növekedés befejeződése előtt, a csonttömeg esetleges csökkenésével és a testtömeg-növekedés csökkenésével összefüggő biztonságossági aggályok miatt (lásd 5.3 pont).

A teprotumumab biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták olyan serdülőknél, akiknél a növekedés 18 éves koruk előtt befejeződött. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

- Ezt a gyógyszert intravénás infúzió formájában kell beadni. Nem adható intravénás lökés vagy bolus formájában.
- Az infúzió beadása előtt:
 - a port injekcióhoz való vízben kell feloldani.
 - az elkészített oldatot 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban kell tovább hígítani.
- A TEPEZZA-t nem szabad más gyógyszerekkel együtt, azonos intravénás szereléken keresztül beadni.
- Az első 2 infúzió esetében a hígított oldatot intravénásan, legalább 90 perc alatt kell beadni. Ha azok jól tolerálhatók, a további infúziók beadásának időtartama a legrövidebb, 60 percre csökkenthető.
- Ha a 60 perces infúzió nem tolerálható jól, a további infúziók beadásának időtartama legalább 90 perc kell, hogy maradjon, az infúzió beadási sebességét csökkenteni kell, és a további infúziók esetén premedikáció javasolt.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infúziós reakciók

A teprotumumab infúziós reakciókat okozhat. A teprotumumabbal kezelt betegek körülbelül 4%-ánál jelentettek infúziós reakciókat (lásd 4.8 pont).

Az infúziós reakciók bármelyik infúzió beadása során vagy az infúzió beadását követő 90 percen belül jelentkezhetnek. A betegeket az infúzió beadása alatt és az infúzió beadásának befejezése után 90 percig szorosan monitorozni kell.

A monitorozási időszakot követően a betegeket tájékoztatni kell, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz, ha az infúziós reakciók tüneteit észlelik, beleértve az átmeneti magas vérnyomás, forróságérzés, tachycardia, dyspnoe, fejfájás, hasi fájdalom, izomfájdalom, palpítatio, bőrkiütés, haptikus hallucinációk, alvásparalízis, orrdugulás, urticaria vagy hasmenés jelentkezését.

Az infúziós reakciók súlyosságától függően az infúzió beadását meg kell szakítani vagy abba kell hagyni, és megfelelő orvosi ellátást kell nyújtani. Az infúziós reakciót észlelő betegeknél mérlegelendő az antihisztaminnal, lázcsillapítóval, kortikoszteroiddal végzett premedikáció és/vagy minden további infúzió kisebb infúziós sebességgel történő beadása.

Halláskárosodás

A teprotumumab súlyos halláskárosodást okozhat, beleértve a hallásvesztést is, amely egyes esetekben maradandó lehet. A klinikai vizsgálatok alatt (13,8%) és a teprotumumab forgalomba hozatalát követően szerzett tapasztalatok során halláskárosodással járó eseményeket, beleértve a hallásvesztést (süketség, neuroszenzoros hypoacusis, egyoldali süketség, fülkürt diszfunkció, nyitott fülkürt szindróma, hyperacusis, hypoacusis, autophonia és tinnitus, valamint dobhártya-rendellenesség) figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a hallásváltozással kapcsolatos tüneteket haladéktalanul jelezzék kezelőorvosuknak.

A már fennálló halláskárosodásban szenvedő betegeknél előfordulhat a halláskárosodás tüneteinek rosszabbodása a teprotumumab-kezelés alatt vagy annak befejezése után. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a kezelés előnyeit és kockázatait.

A betegek hallását audiometriai módszerrel kell megvizsgálni a teprotumumab-kezelés megkezdése előtt (első infúzió), a kezelés során (a harmadik vagy negyedik infúzió idején) és a kezelés befejezése után. Ha a beteg a kezelés során szubjektív hallásváltozást tapasztal, szükség szerint további audiometriai vizsgálatok javasoltak. A hallásváltozás monitorozása javasolt minden betegnél a kezelés befejezését követő 6 hónapig. A kezelőorvos döntése alapján hosszabb utánpótlás lehet szükséges azoknál a betegeknél, akiknél hallásváltozás következik be.

Alaposan fontolóra kell venni a teprotumumab alkalmazásának abbahagyását azoknál a betegeknél, akiknél beavatkozást igénylő halláskárosodás tapasztaló, akiknél a halláskárosodás korlátozza az öngondoskodás képességét, vagy a halláskárosodás mértéke jelentősnek tekinthető.

Egyidejűleg alkalmazott terápiák

Körültekintően kell eljárni a teprotumumab más gyógyszerekkel való együttes alkalmazásakor olyan betegek esetében, akik egyidejűleg ismertén ototoxicitást okozó (pl. aminoglikozidok, vankomicin, platinatartalmú kemoterápiás gyógyszerek, kacsdiuretikumok) terápiában részesülnek, mert a halláskárosodásra gyakorolt additív hatások lehetséges kockázata fennáll.

A teprotumumab és olyan gyógyszerek között, amelyekről ismert, hogy izomgörcsöket okoznak (pl. pajzsmirigy-rendellenesség kezelésére szolgáló gyógyszerek, fluorokinolonok, sztatinok), nem azonosítottak kölcsönhatást (lásd 4.5 pont).

Hyperglykaemia

A teprotumumabbal kezelt betegeknél hyperglykaemia fordulhat elő. A hyperglykaemiához kapcsolódó események közé tartozik a vérglükózszint-emelkedés, a diabetes mellitus, a csökkent glükóztolerancia és a glikozilált hemoglobinszint-emelkedés. A TED kettős vak klinikai vizsgálataiban a betegek 13,2%-ánál (akiknek a 80%-a már fennálló prediabetesben vagy már fennálló diabetes mellitusban szenvedett) fordult elő hyperglykaemia vagy ahhoz kapcsolódó események. Egy betegnél alakult ki diabeteses ketoacidosis. A forgalomba hozatalt követően, prediabetesben és diabetesben szenvedő betegek esetében hyperosmolaris hyperglykaemiás állapotot is megfigyeltek (lásd 4.8 pont).

A hyperglykaemiát és a kapcsolódó eseményeket szükség esetén a glikémiás kontrollt biztosító gyógyszerekkel kell kezelni. A betegeket az infúzió beadása előtt meg kell vizsgálni az emelkedett vérglükózszint és a hyperglykaemia tünetei szempontjából, és a teprotumumab-kezelés alatt is monitorozni kell őket. A hyperglykaemiában vagy már fennálló diabetesben szenvedő betegeknél a teprotumumab-kezelés előtt és alatt biztosítani kell a megfelelő glikémiás kontrollt (lásd 4.8 pont). A vérglükózszint monitorozása a teprotumumabbal történő kezelés befejezése után 6 hónapig ajánlott.

Fennálló gyulladásos bélbetegség (IBD) súlyosbodása

A teprotumumab a már fennálló gyulladásos bélbetegség (IBD) súlyosbodását okozhatja. Az IBD-ben szenvedő betegeket monitorozni kell a betegség fellángolása szempontjából. Ha felmerül az IBD súlyosbodásának gyanúja, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását. A már fennálló gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból (lásd 4.8 pont).

Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és az utolsó teprotumumab-kezelést követően legalább 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

Az alkalmazással kapcsolatos további óvintézkedések

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a teprotumumabbal történő kezelés alatt hagyják abba a dohányzást és kerüljék a hangos zajokat. Ezenkívül a teprotumumab-kezelés előtt és alatt a vérnyomás megfelelő kontrollja szükséges.

Oktatóanyagok

Minden olyan orvosnak, aki fel kívánja írni a TEPEZZA-t, biztosítania kell, hogy megkapta és megismerte az egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagot. Az orvosoknak meg kell beszélniük a betegekkel a gyógyszer előnyeit és kockázatait, és át kell adniuk nekik a „Betegeknek szóló útmutató”-t. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal orvoshoz kell fordulniuk, ha a kezelés során a halláskárosodás bármilyen jelét vagy tünetét tapasztalják. A fogamzóképes nőknek a kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat, ha teherbe esnek.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 1,05 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 10,5 ml elkészített oldatot tartalmazó térfogategységenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Mivel a teprotumumab proteolitikus katabolizmus útján ürül ki a keringésből, nem várható metabolikus kölcsönhatás más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (olyan módszereket, amelyek az esetek kevesebb mint 1%-ában eredményeznek terhességet) a kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a teprotumumab utolsó alkalmazását követő 6 hónapig.

Terhesség

A teprotumumab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek megfelelő adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok fejlődési toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Az inzulinszerű növekedési faktor-1 receptorra (IGF-1R) gyakorolt gátló hatásmechanizmusa és az állatokon végzett fejlődési vizsgálatokban megfigyelt teratogén hatások alapján a teprotumumab terhesség alatt történő alkalmazása veleszületett rendellenességeket, például a magzat növekedésének elmaradását és fejlődési rendellenességeket okozhat (lásd 5.3 pont). Ezért a TEPEZZA terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha egy beteg a TEPEZZA alkalmazása során teherbe esik, a terápiát abba kell hagyni, és a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a teprotumumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A teprotumumab állatokban fejlődési toxicitást idézett elő (lásd 5.3 pont). Ezért elővigyázatosságból a teprotumumab nem alkalmazható a szoptatás időszakában.

Termékenység

A teprotumumabnak a termékenységre kifejtett hatását értékelő, emberekkel végzett vizsgálatot nem folytattak. Az állatkísérletek nem utalnak a termékenységre gyakorolt közvetlen vagy közvetett káros hatásokra (lásd 5.3 pont). A klinikai vizsgálatokba bevont fogamzóképes nők körében menstruációs zavarokról (amenorrhoea, dysmenorrhoea, erős menstruációs vérzés, hypomenorrhoea, rendszertelen menstruáció) számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TEPEZZA kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A teprotumumab alkalmazásával kapcsolatban fáradtságról és fejfájásról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások az izomgörcsök (27,6%), a hasmenés (14,5%), az alopecia (13,2%), a hyperglykaemia (13,2%), a fáradtság (12,5%), a hányinger (10,5%) és a fejfájás (10,5%).

A legfontosabb jelentett súlyos mellékhatások a diabeteses ketoacidosis (0,7%), a konduktív sükettség (0,7%), a sükettség (1,3%), az egyoldali sükettség (0,7%), a hasmenés (0,7%), az infúziós reakciók (0,7%), a diabetes mellitus (2,6%) és a gyulladásos bélbetegség (0,7%) (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt és a spontán jelentésekből származó mellékhatások az 1. táblázatban kerültek felsorolásra. A mellékhatások gyakoriságának besorolása 4 placebokontrollos vizsgálaton alapszik, amely vizsgálatokban 285 beteg vett részt (teprotumumab = 152 beteg; placebo = 133 beteg). A betegek átlagosan 148 napig kaptak teprotumumabot. A klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások gyakorisága a bármilyen okból bekövetkező nemkívánatos események gyakoriságán alapul, ahol egy adott mellékhatás eseményeinek egy része más okokra is visszavezethető lehet, például a betegségre, egyéb kezelésekre vagy össze nem függő tényezőkre.

A mellékhatások felsorolása MedDRA szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint történik. A gyakoriságokat az alábbi kategóriák szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra.

1. táblázat Mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori ($> 1/10$)	Gyakori ($> 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($> 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($> 1/10\,000 - < 1/1000$)	Nem ismert/a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		COVID-19			
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		diabetes mellitus ¹ ; hyperglykaemia ¹ ; emelkedett vérglükózszint ¹ ; emelkedett glikozilált hemoglobinszint ¹ ; csökkent glükóztolerancia ¹ .	diabeteses ketoacidosis ¹		hyperosmolaris hyperglykaemiás állapot ^{1,2}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	dysgeusia			

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori (> 1/10)	Gyakori (> 1/100 – < 1/10)	Nem gyakori (> 1/1000 – < 1/100)	Ritka (> 1/10 000 – < 1/1000)	Nem ismert/a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		süketség; hypoacusis; neuroszenzoros hypoacusis; autophonia; fülkürt diszfunkció; nyitott fülkürt szindróma; fülpanaszok; tinnitus.	konduktív süketség; egyoldali süketség; hyperacusis; dobhártya-rendellenesség.		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés; hányinger.		gyulladásos bélbetegség ¹		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia	száraz bőr; körömágy-rendellenesség; körömelszíneződés; onycholysis; madarosis.	benőtt köröm		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	izomgörcsök				
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		amenorrhoea; hypomenorrhoea; dysmenorrhoea; rendszeretlen menstruáció; erős menstruációs vérzés.			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		testtömegcsökkenés			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		infúziós reakciók ¹			

¹ Lásd alább a kiválasztott mellékhatások leírását.

² A forgalomba hozatalt követően figyelték meg – a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúziós reakciók

Infúziós reakciókat a teprotumumabbal kezelt betegek 3,9%-ánál figyeltek meg, amelyek mindegyike enyhe vagy közepes fokú, illetve átmeneti volt, és azokat szükség esetén antihisztaminnal és/vagy

kortikoszteroidokkal sikerült kezelni. Az infúziós reakciók esetén szükséges teendőkkel kapcsolatban lásd a 4.2 és 4.4 pontot.

Halláskárosodás

A klinikai vizsgálatokban a halláskárosodás a következőt jelenti: hallásvesztés [hypoacusis (5,3%), tinnitus (3,3%), sükettség (1,3%), neuroszenzoros hypoacusis (1,3%) és egyoldali sükettség (0,7%), fülkürt diszfunkció (1,3%), nyitott fülkürt szindróma (1,3%), autophonia (1,3%), hyperacusis (0,7%) és dobhártya-rendellenesség (0,7%)]. Egy beteg (0,7%), akinek már előzetesen fennálló halláskárosodása volt, neuroszenzoros hypoacusis esetéről számolt be, ami a teprotumumab alkalmazásának leállításához vezetett. Ezenkívül egy beteg (0,7%), akinek szintén már előzetesen fennálló halláskárosodása volt, konduktív sükettség súlyos esetéről számolt be, ami ugyancsak a teprotumumab alkalmazásának leállításához vezetett. A halláskárosodás egészségügyi ellátásával kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

Hyperglykaemia

A klinikai vizsgálatokban a hyperglykaemia (5,3%) és a hyperglykaemiával összefüggő események, beleértve a vérglükózszint emelkedését (3,3%), a diabetes mellitust (2,6%), a csökkent glükóztoleranciát (1,3%), a megnövekedett glikozilált hemoglobinszintet (2,0%), mind enyhe vagy közepes súlyossági fokú volt, és azokat szükség szerint glikémiás kontrollt biztosító terápiákkal kezelték. A klinikai vizsgálatok során diabeteses ketoacidosis esetet (0,7%) jelentettek egy betegnél, aki egyszeri dózis teprotumumabot kapott. A forgalomba hozatalt követően hyperosmolaris hyperglykaemiás állapot eseteiről számoltak be. A diabetes mellitus, a diabeteses ketoacidosis és a hyperosmolaris hyperglykaemiás állapot mind olyan betegeknél fordultak elő, akik már a kezelés előtt fennálló diabetesben vagy prediabetesben, illetve egyéb társbetegségekben szenvedtek. A kezelés kezdetekor a diabetesben vagy prediabetesben szenvedő betegeknél fokozott hyperglykaemiás események tapasztalhatók, mivel az inzulin- és az IGF-1-receptorok homológ szerkezetűek és közös jelátviteli útvonalakkal rendelkeznek. A hyperglykaemia kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza.

Gyulladásos bélbetegség (IBD)

A TED01RV vizsgálatban egy teprotumumabbal kezelt betegnél, aki már előzetesen fennálló IBD-ben szenvedett, súlyos hasmenés lépett fel. Ez a súlyos mellékhatás (0,7%) a kezelés leállításához vezetett, lásd 4.4 pont.

Alopecia és madarosis

A klinikai vizsgálatokban a teprotumumabbal kezelt betegek 13,2%-a tapasztalt alopeciát és 2,0%-a madarosist. Az esetek többsége enyhe fokú volt. A betegeknél előfordulhat, hogy a hajhullás a teprotumumab-kezelés befejezése után sem szűnik meg.

Izomgörcsök

A klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatás az izomgörcs volt, amely a betegek 27,6%-ánál fordult elő. Ezen események közül néhány az utolsó infúziót követően több mint 4 hónap elteltével alakult ki, és több mint 3 hónapig fennállt. Az események többsége enyhe fokú, átmeneti, magától megszűnő volt, és a teprotumumab-kezelés megszakítása nélkül kezelhető volt.

Onychoclasia

A klinikai vizsgálatokban a betegek 2,0%-ánál jelentették onychoclasia előfordulását, és ezek közül néhány esemény több mint 3 hónapig fennállt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A teprotumumab túladagolásnak nincs ismert ellenszere. Kezelése a gyógyszer alkalmazásának leállításából és szupportív terápiából áll.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, monoklonális antitestek, ATC kód: L04AG13

Hatásmechanizmus

A teprotumumab hatásmechanizmusa TED-ben szenvedő betegeknél nem teljesen ismert. A teprotumumab az IGF-1R-hez kötődik és gátolja annak aktiválódását és a jelátvitelt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A teprotumumab hatásosságát és biztonságosságát 287 pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathiában szenvedő betegnél vizsgálták négy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J és HZNP-TEP-403).

A betegek mindegyik vizsgálatban teprotumumabot kaptak, amit intravénásan 10 mg/ttkg-os kezdő infúzió formájában adtak be, ezt követően 3 hetente 20 mg/ttkg-os infúziókat kaptak, összesen 8 infúziót.

A betegeknél euthyreoid állapotúnak kellett lenniük, vagy a tiroxin és a szabad trijód-tironin szintjük legfeljebb 50%-kal térhetett el a normál tartománytól (alatta vagy fölötte). Az opticus neuropátiában szenvedő betegeket kizárták.

A vizsgálatokban nem vehettek részt azok a betegek, akik a szűrést megelőző 3 hónapon belül immunszuppresszív kezelésben részesültek (beleértve a rituximabot, tocilizumabot vagy bármely más nem-szteroid immunszuppresszív szert), valamint azok, akik a szűrést megelőző 4 héten belül orális vagy intravénás szteroidokat alkalmaztak. Továbbá kizárták azokat a betegeket is, akik orbita sugárkezelésen vagy pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathiához kapcsolódóan sebészeti kezelésen estek át.

Aktív pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathia

A TED01RV, OPTIC és OPTIC-J vizsgálatokba 225, 18 éves vagy idősebb, aktív pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathiában szenvedő beteget vontak be (111 beteget teprotumumabra, 114 beteget pedig placebora randomizáltak).

Az aktív pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathiában szenvedő betegek esetében a TED diagnózisa óta eltelt medián idő 5,74 hónap, a vizsgált szem medián proptosis értéke 22,52 mm, és a vizsgált szem medián klinikai aktivitási pontszáma (CAS) 5,0 volt.

A TED01RV, az OPTIC és az OPTIC-J vizsgálatok betegpopulációjának demográfiai jellemzői és betegségjellemzői a következők voltak a kiinduláskor: medián életkor 52,0 év (tartomány: 20–79 év); a betegek 14,2%-a 65 éves vagy idősebb; 72,4%-a nő; 76,0%-a nemdohányzó.

A TED01RV II. fázisú vizsgálat elsődleges végpontja a teljes terápiás válaszarány volt, ami definíció szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél a 24. héten a CAS legalább 2 ponttal csökkent, és a proptosis legalább 2 mm-rel csökkent a vizsgált szemben a kiindulási értékhez képest, feltéve, hogy a másik szemben nincs ezzel megegyező mértékű romlás (a CAS legalább 2 pontos emelkedése vagy a proptosis legalább 2 mm-es növekedése).

A TED01RV vizsgálat hatásossági eredményeit a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat A TED01RV vizsgálat 24. heti hatásossági eredményeinek összefoglalása (ITT populáció)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI)	p-érték
Elsődleges végpont				
Teljes terápiásválasz- arány, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Másodlagos végpontok^b				
Proptosis a vizsgálat során (mm), LS átlag	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS a vizsgált szemén, LS átlag	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
A látásfunkcióval kapcsolatos GO-QoL kérdőív eredményének kiindulási értékhez viszonyított változása, LS átlag	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = Clinical Activity Score (klinikai aktivitási pontszám); CI = konfidenciaintervallum; ITT = bevételezés szerinti; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (Graves-ophthalmopathiával kapcsolatos életminőség); LS = legkisebb négyzetek

Megjegyzés: A feltüntetett eredmények a vizsgált szem eredményei a teljes terápiásválasz-arány és a proptosis kiindulási értékhez viszonyított változásának vonatkozásában.

^a A p-értéket logisztikus regressziós modell alapján határozták meg, amelyben a kezelési csoport és a dohányzás státusza kovariánsként szerepeltek. A teprotumumab esélyhányadosa a placebohoz képest 8,86 volt (95%-os CI [3,29; 23,83]).

^b A másodlagos végpontok esetében az elemzési eredményeket az ismételt mérések kevert modelljéből (MMRM) nyerték, nem strukturált kovariancia-mátrixot alkalmazva. A modellben a rögzített hatások a kezelési csoport, a dohányzási státusz, a kiindulási érték, a vizit, a kezelés-vizit valamint a vizit-kiindulási érték interakciója voltak. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulás után nem végeztek vizsgálatot, az első, kiindulási vizitre vonatkozóan nulla mértékű változást imputáltak.

Megjegyzés: A GO-QoL elemzés változóinak esetében az átalakított pontszámot az egyes kérdésekre adott válaszok pontszám értékeinek összegzésével számítják ki, és egy 0 (legrosszabb egészségi állapot) és 100 (legjobb egészségi állapot) közötti skálára vetítik.

48 hét kezelésmentes időszak után a teprotumumab-csoportban 29, a proptosisra nézve terápiás választ adó betegből 14-nél (48,3%) megmaradt a terápiás választ adó státusz, és 29-ből 11 (37,9%) betegnél tapasztaltak relapszust. A relapszust a vizsgált szemén a 24. hét eredményéhez képest a proptosis legalább 2 mm-es növekedéseként definiálták.

A III. fázisú OPTIC és az OPTIC-J vizsgálatokban az elsődleges végpont a 24. héten a proptosisra nézve terápiás választ adók aránya (definíció szerint, azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a vizsgált szemén a proptosis legalább 2 mm-rel csökkent a kiindulási értékhez képest, a másik szemén a proptosis értékének romlása [legalább 2 mm-es növekedése] nélkül) volt.

Az OPTIC és OPTIC-J vizsgálatok hatásossági eredményeit a 3. és 4. táblázat foglalja össze.

3. táblázat Az OPTIC vizsgálat 24. héti hatásossági eredményeinek összefoglalása (ITT populáció)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI)	p-érték
Elsődleges végpont				
Proptosisra nézve terápiás választ adók aránya, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI)	p-érték
Másodlagos végpontok				
Teljes terápiásválasz- arány, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
CAS-ra nézve terápiás választ adók aránya, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
A proptosis változása a kiindulási értékhez viszonyítva (mm) a 24. héten, LS átlag	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Diplopiára nézve terápiás választ adók aránya, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
A látásfunkcióval kapcsolatos GO- QoL kérdőív eredményének kiindulási értékhez viszonyított változása, LS átlag	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
A megjelenéssel kapcsolatos GO-QoL kérdőív eredményének kiindulási értékhez viszonyított változása, LS átlag	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = Clinical Activity Score (klinikai aktivitási pontszám; CI = konfidenciaintervallum; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (Graves-ophthalmopathiával kapcsolatos életminőség); ITT = bevételek szerinti; LS = legkisebb négyzetek

Megjegyzés: A feltüntetett eredmények a vizsgált szem eredményei a proptosisra nézve terápiás választ adók arányának, a teljes terápiásválasz-arány, a CAS-ra nézve terápiás választ adók arányának és a diplopiára nézve terápiás választ adók arányának vonatkozásában.

Teljes terápiásválasz-arány = A teljes terápiás választ adók definíció szerint azok, akiknél a CAS legalább 2 ponttal csökkent a 24. héten, és a vizsgált szem a proptosis legalább 2 mm-rel csökkent a kiindulási értékhez képest, feltéve, hogy a másik szem nincs ezzel megegyező mértékű romlás (a CAS legalább 2 pontos emelkedése vagy a proptosis legalább 2 mm-es növekedése).

CAS-ra nézve terápiás választ adók aránya = A CAS-ra nézve terápiás választ adók definíció szerint azok, akiknél a 24. héten a CAS 0-ra vagy 1-re csökkent.

Diplopiára nézve terápiás választ adók aránya = A diplopiára nézve terápiás választ adók definíció szerint azok, akik a vizsgált szem eléri a diplopia legalább 1 pontos csökkenését a 24. héten anélkül, hogy a másik szem állapota legalább egy pontértékkel romlana.

^a Cochran-Mantel-Haenszel-teszt (CMH) a dohányzási státusz (dohányzó vs. nemdohányzó) szerint rétegezve.

^b Az eredményeket az ismételt mérések kevert modelljéből (MMRM) nyerték, nem strukturált kovariancia mátrixot alkalmazva. A modellben a rögzített hatások a kiindulási érték, a dohányzási státusz, a kezelési csoport, a vizit, a kezelés-vizit valamint a vizit-kiindulási érték interakciója voltak. Azoknál a betegeknek, akikhez nem lehetett kiindulás utáni értéket rendelni, az első, kiindulási vizitre vonatkozóan nulla mértékű változást imputáltak.

^c Kizárólag azok eredményein alapul, akik a kiinduláskor diplopiában szenvedtek.

A 24. héten a 34 proptosisra nézve terápiás választ adó beteg közül 10-nek (29,4%) volt relapszusa a 48 hetes kezelésmentes utánkövetési időszak alatt. A 72. héten értékelt 21 beteg közül 19-nél (90,5%) megmaradt a terápiás választ adó státusz.

4. táblázat Az OPTIC-J Az OPTIC-J vizsgálat 24. héti hatásossági eredményeinek összefoglalása (ITT populáció)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI)	p-érték
Elsődleges végpont				
Proptosisra nézve terápiás választ adók aránya, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Másodlagos végpontok				
Teljes terápiásválasz- arány, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS-ra nézve terápiás választ adók aránya, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
A proptosis változása a kiindulási értékhez viszonyítva, LS átlag	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = Clinical Activity Score (klinikai aktivitási pontszám; CI = konfidenciaintervallum; ITT = beválasztás szerinti;

LS = legkisebb négyzetek

Megjegyzés: A feltüntetett eredmények a vizsgált szem eredményei a proptosisra nézve terápiás választ adók arányának, a teljes terápiásválasz-arány, és a CAS-ra nézve terápiás választ adók arányának vonatkozásában.

Teljes terápiásválasz-arány = A teljes terápiás választ adók definíció szerint azok, akiknél a 24. héten a CAS legalább 2 ponttal csökkent, és a vizsgált szem a proptosis legalább 2 mm-rel csökkent a kiindulási értékhez képest, feltéve, hogy a másik szemén nincs ezzel megegyező mértékű romlás (a CAS legalább 2 pontos emelkedése vagy a proptosis legalább 2 mm-es növekedése).

CAS-ra nézve terápiás választ adók aránya = A CAS-ra nézve terápiás választ adók definíció szerint azok, akiknél a 24. héten a CAS 0-ra vagy 1-re csökkent.

^a A p-értéket a Cochran-Mantel-Haenszel-teszt alapján becsülték meg, a randomizációs rétegződési tényezővel (dohányzási státusz) korrigálva.

^b A p-értéket az ismételt mérések kevert modellje (MMRM) alapján határozták meg, nem strukturált variancia-kovariancia mátrixot alkalmazva. Modellfüggő változóként a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változást, valamint a következő kovariánsokat alkalmazták: kiindulási érték, kezelési csoport, dohányzási státusz, a vizit-kezelés valamint a vizit-kiindulási érték interakciója.

Krónikus pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathia

A IV. fázisú vizsgálatba (HZNP-TEP-403) 62, krónikus pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathiában szenvedő beteget vontak be (42 beteget teprotumumabra, 20 beteget pedig placebóra randomizáltak). A krónikus pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathiában szenvedő betegek esetében a TED diagnózisa óta eltelt medián idő 5,18 év, a vizsgált szem medián proptosis értéke 24,40 mm, és a vizsgált szem medián klinikai aktivitási pontszáma (CAS) 0,4 volt. A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői és betegségjellemzői a következők voltak a kiinduláskor: medián életkor 49 év (tartomány: 18–75 év); a betegek 85,5%-a 65 évesnél fiatalabb, 14,5%-a 65 éves vagy idősebb; 80,6%-a nő és 87,1%-a nem dohányzó.

A HZNP-TEP-403 vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgált szem proptosisának kiindulási értékhez viszonyított medián változása volt a 24. héten. Az első másodlagos végpont a proptosisra nézve terápiás választ adók aránya volt, ami definíció szerint azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a 24. héten a vizsgált szem a proptosis legalább 2 mm-rel csökkent a kiindulási értékhez képest, a másik szemén a proptosis értékének romlása (legalább 2 mm-es növekedése) nélkül.

A HZNP-TEP-403 hatásossági eredményeit az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat A HZNP-TEP-403 vizsgálat 24. héti hatásossági eredményeinek összefoglalása (ITT populáció)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI)	p-érték
Elsődleges végpont				
A proptosis változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 24. héten, LS átlag	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
Másodlagos végpont				
Proptosisra nézve terápiás választ adók aránya, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
A látásfunkcióval kapcsolatos GO-QoL kérdőív eredményének kiindulási értékhez viszonyított változása, LS átlag	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

CI = konfidenciaintervallum; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (Graves-ophthalmopathiával kapcsolatos életminőség); ITT = beválasztás szerinti; LS = legkisebb négyzetek

Megjegyzés: A válaszarányok esetében a 24. heti vizsgálatot kihagyó betegeket terápiás választ nem adóknak tekintették.

Megjegyzés: A feltüntetett eredmények a vizsgált szem eredményei a proptosis kiindulási értékhez viszonyított, a 24. héten mért változása, és a terápiás választ adók arányának vonatkozásában.

^a A p-értéket az ismételt mérések kevert modellje (MMRM) alapján határozták meg, nem strukturált variancia-kovariancia mátrixot alkalmazva. Modell függő változóként a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változást, valamint a következő kovariánsokat alkalmazták: kiindulási érték, kezelési csoport, vizit, a vizit-kezelés valamint a vizit-kiindulási érték interakciója.

^b A p-értéket a Fisher-féle egzakt próba alapján határozták meg, ahol a placebo szolgált referenciacsoportként az elemzés során.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a TEPEZZA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a pajzsmiriggyel összefüggő endokrin orbitopathia indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Immunogenitás

Egy randomizált, placebokontrollos vizsgálatban (OPTIC), amelyben 24 héten át teprotumumabot adtak intravénásan aktív TED-ben szenvedő betegeknek, a betegek 4,9%-ának (41-ből 2-nek) pozitív lett a gyógyszerellenes antitesteket kimutató teszt eredménye a kiindulást követő viziteken. A gyógyszerellenes antitestek érdemben nem befolyásolták a gyógyszer hatásosságát, biztonságosságát vagy farmakokinetikáját.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A teprotumumab farmakokinetikáját kétkompartmentes populációs farmakokinetikai (PK) modellel írták le. 10 egészséges személy (1500 mg-os dózis egyszeri intravénás alkalmazása) és 176 TED-ben szenvedő beteg (az első infúzió 10 mg/ttkg-os dózissal, majd azt háromhetente alkalmazott 20 mg/ttkg-os dózis követett 7 alkalommal) adatai alapján a teprotumumab farmakokinetikája a dózissal arányos. Az ajánlott adagolási rendet (az első infúzió 10 mg/ttkg-os dózissal, majd azt háromhetente alkalmazott 20 mg/ttkg-os dózis követi 7 alkalommal) követve a teprotumumab-koncentráció átlagos ($\pm$ SD) becsült AUC_{ss}-értéke 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ óra/ml, C_{max,ss}-értéke 675 ($\pm$ 147) μ g/ml és C_{min,ss}-értéke 159 ($\pm$ 38) μ g/ml volt.

Eloszlás

A teprotumumab ajánlott adagolási rendjét követve a teprotumumab eloszlási térfogatának populációs farmakokinetikai (PK) modell segítségével becsült átlaga ($\pm$ SD) 6,76 ($\pm$ 1,17) liter volt.

Biotranszformáció

A teprotumumab metabolizmusát nem írták le teljes mértékben. Azonban a teprotumumab várhatóan proteolízis útján metabolizálódik.

Elimináció

A teprotumumab ajánlott adagolási rendjét követve a populációs farmakokinetikai (PK) modell segítségével becsült átlaga ($\pm$ SD) a teprotumumab clearance-ére vonatkoztatva 0,27 ($\pm$ 0,07) l/nap, az eliminációs felezési időre vonatkoztatva pedig 22 ($\pm$ 4) nap volt.

Különleges betegcsoportok

A teprotumumab alkalmazását követően nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a teprotumumab farmakokinetikájában a betegek életkora (18-80 év), neme, etnikai hovatartozása, vesefunkciója, bilirubinszintje, glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) szintje vagy glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) szintje alapján. Vese- és májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózis módosítása (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cynomolgus majmokon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban az ajánlott terápiás dózis mellett az embernél alkalmazott expozícióhoz hasonló expozíciónak kitett állatoknál nemkáros, reverzibilis thymus atrophia, szérum alkalikus foszfatáz szint csökkenés és csökkent mértékű testtömeg-növekedés fordult elő.

Karcinogenitás és mutagenitás

A teprotumumab karcinogén vagy mutagén potenciálját nem vizsgálták.

Termékenység

A cynomolgus majmokkal végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok során nem figyeltek meg toxicitást vagy kóros szövettani elváltozásokat a hím vagy a nőstény reproduktív szervekre vonatkozóan.

Embrio-foetalis toxicitás:

Egy embrio-foetalis fejlődési vizsgálatban hét vemhes cynomolgus majomnak adtak intravénásan egy dózis teprotumumabot (az AUC-érték alapján ajánlott maximális humán dózis 8,3-szeresét) hetente egyszer, a vemhesség 20. napjától a vemhesség végéig. A vetélés incidenciája magasabb volt a teprotumumabbal kezelt csoportban (7 magzatból 2; 28,6%), mint a kontrollcsoportban (6-ból 1; 16,7%). A teprotumumab a magzat növekedésének csökkenését okozta a vemhesség alatt, csökkent a magzat mérete és tömege a császármetszéskor, csökkent a placenta tömege és mérete, valamint csökkent a magzatvíz mennyisége. Minden a gyógyszernek kitett magzatnál több a külső jegyekben és a csontrendszerben tapasztalt rendellenességet figyeltek meg, többek között: torz koponyát, közel ülő szemeket, micrognathiát, hegyes és keskeny orrot, valamint a koponyacsontok, a szegycsont, a kézcsontok, a lábfejsontok és a fogak csontosodási rendellenességeit. A vizsgálat során alkalmazott dózis az anyánál megfigyelhető káros hatást nem okozó szintnek minősült.

A teprotumumab hatásmechanizmusa alapján, ami az IGF-1R jelátvitel gátlását jelenti, annak alkalmazása károsíthatja a magzatot.

Toxicitás fiatal állatoknál

Fiatal (11-14 hónapos) cynomolgus majmokban a 13 héten át tartó teprotumumab-kezelés csökkent csonttömeget (csont ásványianyag-tartalom és sűrűség), keskenyebb csontokat és vékonyabb corticalis réteget eredményezett, ami a csökkent periostitis expanziónak tulajdonítható, valamint csökkent mértékű testtömeg-növekedést okozott. Ezek az események a 13 hetes gyógyulási időszakot követően bizonyos jelek alapján reverzibilisnek bizonyultak. Az eredmények a humán felnőtteknél ajánlott terápiás dózis expozíciójához hasonló expozíció mellett születtek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
poliszorbát 20 (E432)
trehalóz-dihidrát

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Liofilizált por bontatlan injekciós üvegben

4 év

Elkészített és hígított infúziós oldat

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása injekciós üvegben szobahőmérsékleten (20 °C-25 °C) legfeljebb 4 órán keresztül, illetve 2 °C-8 °C közötti tárolási hőmérsékleten legfeljebb 48 órán keresztül bizonyított.

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása infúziós zsákban 2 °C-8 °C között 24 órán keresztül, majd ezt követően szobahőmérsékleten (20 °C-25 °C) további 24 órán keresztül bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból azonban a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a gyógyszer elkészítését és beadását végző egészségügyi szakember felelőssége, hogy az elkészített és hígított gyógyszerkészítményt mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja, de ez sem haladhatja meg a 24 óránál hosszabb időtartamot 2 °C-8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha az oldatkészítés és hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt. Ha az alkalmazás előtt hűtve tárolták, a hígított oldatnak az infúzió beadása előtt szobahőmérsékletre kell melegednie.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tartandó.

A gyógyszer elkészítése és hígítása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml-es injekciós üveg I. típusú átlátszó üvegből, szürke dugóval (flurotec bevonatú klórbutil) és alumínium zárral, matt vörös lepattintható polipropilén kupakkal lezárva.

Egy darab injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A TEPEZZA-t egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aseptikus technika alkalmazásával az elkészített oldat sterilizálásának biztosítása érdekében.

Elkészítés után a teprotumumab közel színtelen vagy enyhén barna, tiszta vagy opálos oldat, amely idegen részecskéktől mentes. Az elkészített oldatot a beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nincsenek benne részecskék, és nem színeződött el. Az injekciós üveg tartalmát nem szabad felhasználni, ha részecskéket tartalmaz vagy ha elszíneződés figyelhető meg benne. Az elkészített oldat stabilitásával kapcsolatban lásd a 6.3 pontot.

A gyógyszer elkészítése alkalmazás előtt

1. lépés: Számítsa ki a dózist (mg) és határozza meg a 10 mg/ttkg-os vagy a 20 mg/ttkg-os dózishoz szükséges injekciós üvegek számát a beteg testtömege alapján. Injekciós üvegenként 500 mg teprotumumabot tartalmaz.
2. lépés: Megfelelő aseptikus technika alkalmazásával oldja fel az egyes injekciós üvegek tartalmát 10 ml injekcióhoz való vízben. Ügyeljen arra, hogy az oldószert ne irányítsa közvetlenül a liofilizált porra, ami szilárd, porózus anyag. Ne rázza az injekciós üveget, hanem azt óvatosan forgatva kevergesse az oldatot, amíg a liofilizált por fel nem oldódik. Az elkészített oldat össztérfogata 10,5 ml. 500 mg hatóanyag kinyeréséhez, szívjon fel 10,5 ml-t az elkészített oldatból. A feloldódás után kialakult végkoncentráció 47,6 mg/ml.
3. lépés: Az elkészített oldatot az infúzió beadása előtt tovább kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban. A hígított oldat elkészítéséhez 1800 mg-nál kisebb dózis esetén 100 ml-es infúziós zsákot, 1800 mg-os vagy nagyobb dózis esetén pedig 250 ml-es infúziós zsákot használjon. Az infúziós zsák állandó térfogatának fenntartása érdekében steril fecskendő és tű segítségével annyi folyadékot kell az infúziós zsákból kiszívni, amennyi megegyezik a hozzáadni kívánt elkészített gyógyszeres oldat térfogatával. A kiszívott 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldat mennyiségét ki kell önteni.
4. lépés: Szívja fel a beteg testtömege (kg) alapján kiszámított szükséges mennyiségű elkészített oldatot az injekciós üveg(ek)ből, és fecskendezze azt a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó intravénás zsákba. A hígított oldatot óvatos forgatással keverje össze. Ne rázza. Ha az alkalmazás előtt hűtve tárolták, hagyja, hogy a hígított oldat hőmérséklete az infúzió beadása előtt elérje a szobahőmérsékletet. Ügyeljen az elkészített oldat sterilizálásának biztosítására.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A teprotumumab és a polietilén (PE), poli(vinil-klorid) (PVC), poliuretán (PUR) vagy poliolefin (PO) infúziós zsákok között, illetve a teprotumumab és az intravénás infúziós készlet elemei között nem figyeltek meg inkompatibilitást.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1941/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Dánia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a TEPEZZA forgalmazását megelőzően minden tagállamban meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóprogram tartalmára és formájára vonatkozóan, ideértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módjait, valamint a program egyéb szempontjait.

Az oktatóprogram célja:

- Az egészségügyi szakemberek tájékoztatása a halláskárosodás és az embrio-foetalis toxicitás kockázatáról.
- A betegek tájékoztatása a halláskárosodás és az magzat károsodásának kockázatáról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy valamennyi tagállamban, ahol a TEPEZZA forgalomba kerül, minden a TEPEZZA-val kezelendő beteg ellátásában részt vevő egészségügyi szakembernek hozzáférést biztosít a következő oktatócsomaghoz:

- Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyag
- Betegeknek szóló tájékoztató csomag

Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyag:

- Alkalmazási előírás
- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

• Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

- A rendelkezésre álló információk a TEPEZZA biztonságosságáról a halláskárosodás és az embrio-foetalis toxicitás vonatkozásában.
- A halláskárosodás korai jeleinek és tüneteinek kezelése.
- A TEPEZZA-kezelésről szóló döntés meghozatala előtt a kezelőorvos a következőket beszéli meg a beteggel:
 - A TEPEZZA halláskárosodást okozhat, és részletesen ismerteti azokat a jeleket és tüneteket, amikre oda kell figyelni.
 - A halláskárosodás kötelező monitorozása és megfelelő kezelése.
 - A betegnek a lehető leghamarabb orvoshoz kell fordulnia, ha változást tapasztal a hallásában.
 - A TEPEZZA károsíthatja a magzatot.
 - A TEPEZZA-kezelést mérlegelő betegnek tájékoztatnia kell a kezelőorvost, ha terhes.
 - A TEPEZZA-kezelés alatt a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazásának fontossága.

- A TEPEZZA-val kezelt betegnek haladéktalanul értesítenie kell a kezelőorvost, ha teherbe esik.
- Az egészségügyi szakember átadja a Betegeknek szóló útmutatót és a Betegtájékoztatót a betegnek.

Betegeknek szóló tájékoztató csomag:

- Betegtájékoztató
- Betegeknek szóló útmutató
- **Betegeknek szóló útmutató:**
 - A halláskárosodás kockázatának illetve a legfontosabb jelek és tünetek leírása.
 - Annak leírása, hogy mit kell tenni, ha halláskárosodásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek.
 - Információ az orvos által a TEPEZZA-kezelés előtt, alatt és után végzett hallásvizsgálatról.
 - Utasítások arra vonatkozóan, hogy orvoshoz kell fordulni, amennyiben hallásproblémák jelentkeznek, vagy ha a meglévő hallásproblémák súlyosbodnak.
 - Tájékoztatás a születendő gyermek károsodásának kockázatáról.
 - Utasítások arra vonatkozóan, hogy amennyiben a beteg terhes, tájékoztatnia kell a kezelőorvost a TEPEZZA-kezelés megkezdése előtt.
 - Utasítások arra vonatkozóan, hogy megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazni a TEPEZZA-kezelés alatt.
 - Utasítások arra vonatkozóan, hogy amennyiben a TEPEZZA-kezelés alatt a beteg teherbe esik, haladéktalanul értesítenie kell a kezelőorvost.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPEZZA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
teprotumumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg teprotumumabot tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldás után az oldat 47,6 mg/ml teprotumumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 20 (E432), trehalóz-dihidrát. **További információkért lásd a betegtájékoztatót.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1941/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPEZZA 500 mg por koncentrátumhoz
teprotumumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg teprotumumabot tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldás után az oldat 47,6 mg/ml teprotumumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 20 (E432), trehalóz-dihidrát. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás után iv. alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A hígított gyógyszer felhasználhatósági időtartamával kapcsolatban olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1941/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

TEPEZZA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz teprotumumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TEPEZZA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TEPEZZA Önnek történő beadása előtt
3. Hogyan fogja kapni a TEPEZZA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TEPEZZA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a TEPEZZA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A TEPEZZA teprotumumabot tartalmaz, amely a fehérjék egy típusa (monoklonális antitest).

Ezt a gyógyszert a közepesen súlyos, illetve súlyos pajzsmiriggyel összefüggő endokrin szemüregi gyulladásos betegségben (orbitopátia) (*thyroid eye disease*, TED-ben) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák.

A TED egy olyan autoimmun betegség, amely esetén a szervezet természetes védekező rendszere (immunrendszer) megtámadja a szem körüli izmokat és zsírt. Az IGF-1R nevű fehérje a szem körüli izmokban és zsírszövetben található. A TED-ben szenvedőknél az immunrendszer aktiválja az IGF-1R-t, és az ennek következtében kialakuló gyulladás és duzzanat pedig előrenyomhatja a szemet, ami ezáltal kidülled. Eredményezhet kettőslátást is, súlyos esetben pedig maradandó látáskárosodást okozhat.

A TEPEZZA hatóanyaga, a teprotumumab gátolja az IGF-1R fehérjét, így megakadályozza, hogy az immunrendszer megtámadja a szem körüli izom- és zsírszöveteket, ezáltal segít csökkenteni a duzzanatot, enyhíti a szem körüli nyomást és javítja a betegség tüneteit.

2. Tudnivalók a TEPEZZA Önnek történő beadása előtt

Önnek nem fogják beadni a TEPEZZA-t

- ha allergiás a teprotumumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön terhes (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” című részt).

Ha Ön nem biztos a fentiekben, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt a TEPEZZA-t megkapja.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A TEPEZZA beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önnek korábban hallásproblémái voltak, vagy hallókészüléket használ;
- Ön érzékeny a hangos zajokra;
- Ön cukorbeteg vagy a kettes típusú cukorbetegséget megelőző állapotban szenved (prediabéteszes);
- Ön gyulladásos bélbetegségben szenved;
- Ön terhes vagy gyermeket szeretne;
- Ön dohányzik;
- Önnek valaha volt magas vérnyomása.

A kezelés megkezdése előtt hagyja abba a dohányzást, és előfordulhat, hogy kezelőorvosának a kezelés előtt és alatt ellenőriznie kell az Ön vérnyomását.

Kezelőorvosa elmagyarázza a TEPEZZA előnyeit és kockázatait, és átadja Önnek a „Betegeknek szóló útmutatót”, ami segít megérteni a hallásproblémák kialakulásának kockázatát és a kezelés alatt alkalmazandó hatékony fogamzásgátlás szükségességét.

Infúziós reakciók

Az infúzió beadása alatt és után 90 percig Önt megfigyelés alatt tartják, hogy ellenőrizzék, nem alakul-e ki infúziós reakció. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha infúziós reakció tünetei jelentkeznek, különösen, ha ez a megfigyelési időszak után következik be. Az infúziós reakciók tünetei a 4. pontban, a „Lehetséges mellékhatások” című részben kerülnek felsorolásra.

Magas vércukorszint (hiperglikémia)

A TEPEZZA a vércukorszint emelkedését okozhatja, különösen, ha Ön már a kezelés előtt cukorbeteg vagy prediabéteszes volt (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

A kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja az Ön vércukorszintjét a kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után még legfeljebb 6 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben a vércukorszintje a jelenleg alkalmazott cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel nem szabályozható megfelelően. Fontos, hogy a TEPEZZA-kezelés megkezdése előtt megbizonyosodjon arról, hogy vércukorszintje megfelelően be van állítva.

Hallásproblémák

A TEPEZZA hallásproblémákat okozhat, beleértve a súlyos halláskárosodást, amely maradandó lehet. A hallásproblémák tüneteinek felsorolása a 4. pont „Lehetséges mellékhatások” című részében található. Ha Önnek jelenleg is vannak hallásproblémái, tünetei súlyosbodhatnak a kezelés alatt vagy azt követően. A lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához, ha bármikor bármilyen változást tapasztal a hallásával kapcsolatban.

A kezelés alatt kerülnie kell a hangos zajokat. Hallását a kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után hallásvizsgálattal fogják ellenőrizni.

Kezelőorvosa dönti el, hogy szükség van-e további hallásvizsgálatra, és a kezelés befejezése után 6 hónapig ellenőrzi fogja az Ön hallását. Ha olyan mértékű halláscsökkenést tapasztal, ami orvosi

kezelést igényel, befolyásolja a mindennapi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeit, vagy aminek mértéke egyre rosszabbodik, kezelőorvosa leállíthatja az Ön TEPEZZA-kezelését.

Gyulladásos bélbetegség

A TEPEZZA súlyosbíthatja a már fennálló gyulladásos bélbetegséget (IBD); a vastagbél- és végbélgyulladást, beleértve a fekélyes vastagbélgyulladást és a Crohn-betegséget. Ha az IBD fellángolásának bármely jelét észleli (lásd 4. pont) a kezelés során, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy a lehető leghamarabb kérjen orvosi segítséget.

Gyermekek és serdülők

A TEPEZZA alkalmazása gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem ajánlott. A gyógyszer biztonságosságát és előnyeit ezekben a betegcsoportokban nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a TEPEZZA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövénytartalmú készítmények is.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek hatással lehetnek a hallására, például:

- bizonyos antibiotikumok (pl. aminoglikozidok vagy vankomicin),
- a rosszindulatú daganatok kezelésére alkalmazott platina tartalmú gyógyszerek,
- a folyadék-felhalmozódás kezelésére alkalmazott vízhajtó tabletták (kacsiuretikumok).

Ezek a gyógyszerek és a TEPEZZA egyidejű alkalmazása növelheti a hallásproblémák kockázatát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha terhes. A TEPEZZA károsíthatja a magzatot.

Fogamzásgátlás

Ha Ön teherbe eshet, a TEPEZZA-kezelés alatt és az utolsó kezelést követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Szoptatás

Nem szabad ezt a gyógyszert alkalmazni, ha Ön szoptat. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe, illetve a szoptatott gyermekre gyakorolt kockázat is ismeretlen. Ha szoptatni szeretne, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TEPEZZA-kezelés alatt fáradtságot vagy fejfájást tapasztalhat. Ez ronthatja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha ezek a tünetei vannak.

A TEPEZZA poliszorbátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 1,05 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 10,5 ml térfogategységenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan fogja kapni a TEPEZZA-t?

Ezt a gyógyszert egészségügyi intézményben, egészségügyi szakember felügyelete mellett adják be.

Ön nyolc infúziót fog kapni háromhetente egyszer. A TEPEZZA adagja az Ön testtömegétől függ.

Az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember vénába csepegtetve (intravénás infúzióban) fogja beadni Önnek a gyógyszert. Kezelőorvosa fogja az Ön számára meghatározni, hogy mennyi idő alatt kell az infúciónak lecepegnie.

Ha az előírtnál több TEPEZZA-t kap

A TEPEZZA-t egészségügyi szakemberek adják be Önnek, és nem valószínű, hogy az előírtnál többet kapna. Ha ez mégis megtörténik, kezelőorvosa figyelemmel kíséri Önt a mellékhatások bármely jele vagy tünete szempontjából, és szükség esetén kezeli ezeket a tüneteket.

Ha kimarad egy adag TEPEZZA

Ha kimarad egy adag, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához tanácsért, és hogy újabb időpontot egyeztetessenek, amikor megkapja a TEPEZZA-t. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kell megkapnia a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a TEPEZZA-kezelést

Ne hagyja abba a TEPEZZA-kezelést, kivéve, ha ezt megbeszélte a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az infúzió beadása alatt vagy után az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

Infúziós reakciók (Gyakori, 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

Olyan tüneteket tapasztalhat, mint például:

- nehézlégzés vagy mellkasi fájdalom
- bőrpír, kipirulás vagy bőrkivetés
- hidegrázás vagy reszketés
- hányinger
- szédülés
- szapora szívverés
- eszméletvesztés

Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik Önnél:

Nagyon magas vércukorszint (hiperglikémia)

A TEPEZZA kontrollálatlan vércukorszint-emelkedést okozhat, különösen, ha Ön már a kezelés előtt cukorbeteg vagy prediabeteses volt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha a nagyon magas vércukorszint jeleit tapasztalja, beleértve a következőket:

- diabéteszes ketoacidózis (nem gyakori, 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet), egy cukorbetegnek jelentkező potenciálisan életveszélyes állapot, amikor az inzulin hiánya a vércukorszint és a ketonszint emelkedését okozza. A korai tünetek közé tartozik a fokozott szomjúságérzés és a szokásosnál gyakoribb vizelet. További tüneteket is tapasztalhat, például hányingert, hányást, fáradtságérzést vagy zavartságot, gyomorfájdalmat, szaporább légzést vagy mélyebb lélegzetvételt, illetve acetonos leheletet.
- hiperozmoláris hiperglikémiás állapot (nem ismert, a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), egy olyan súlyos állapot, ami akkor következik be, amikor a vércukorszint több napon vagy héten keresztül rendkívül magas, ez pedig súlyos kiszáradáshoz és zavartsághoz vezet.

Minél előbb forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

Hallásproblémák

Olyan tüneteket tapasztalhat, mint például:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- fül dugulás, vagy nyomás a fülben (kellemetlen érzés a fülben)
- részleges vagy teljes hallásvesztés
- fülcsengés vagy fülzúgás (tinnitus)
- az ember saját hangjának a szokásosnál hangosabban hallása
- tompa hallás

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- dobhártya-károsodás
- fokozott érzékenység bizonyos hangokra

Gyulladásos bélbetegség súlyosbodása (Nem gyakori, 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

A tünetek közé tartozhat a gyakoribb, hasfájással vagy görcsökkel járó laza széklet, vagy a véres széklet.

További információért lásd még a 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt.

Egyéb mellékhatások:

Az alábbi mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- izomgörcsök
- hasmenés
- hajhullás
- nagyon erős fáradtságérzés vagy energiahány
- hányinger
- fejfájás

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- száraz bőr
- az ízérzékelés megváltozása
- COVID-19
- magas vércukorszint
- testtömegcsökkenés
- cukorbetegség
- körömpedés vagy körömtörés, illetve a körömlemez leválása a körömágyról
- a szemöldök vagy a szempillák kihullása
- prediabétesz
- köröm elszíneződése
- egy vagy több menstruáció kimaradása
- rendszertelen menstruáció
- erős menstruáció
- gyengébb menstruáció
- menstruáció során jelentkező fájdalom vagy görcsök

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- benőtt köröm

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TEPEZZA-t tárolni?

A TEPEZZA tárolását a kórház vagy a klinika egészségügyi szakemberei fogják végezni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső dobozon vagy az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üvegek:

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tartandó.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz a TEPEZZA?**

- A készítmény hatóanyaga a teprotumumab.
- 500 mg teprotumumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

Az egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 20 (E432) és trehalóz-dihidrát. Lásd 2. pont „A TEPEZZA poliszorbátot tartalmaz” című részt.

Milyen a TEPEZZA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A TEPEZZA egy por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, ami 500 mg teprotumumabot tartalmazó, gumidugóval lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba. A por fehér vagy törtfehér, ami egyadagos injekciós üvegben kerül forgalomba. Egy darab injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Gyártó

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adagolás és az alkalmazás módja

A TEPEZZA-t egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus technika alkalmazásával, az elkészített oldat sterilizálásának biztosítása érdekében.

A gyógyszer elkészítése beadás előtt

1. lépés: Számítsa ki a dózist (mg) és határozza meg a 10 mg/ttkg-os vagy a 20 mg/ttkg-os dózishoz szükséges injekciós üvegek számát a beteg testtömege alapján. A TEPEZZA 500 mg teprotumumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

2. lépés: Megfelelő aszeptikus technika alkalmazásával oldja fel az egyes injekciós üvegek tartalmát 10 ml injekcióhoz való vízben. Ügyeljen arra, hogy az oldószert ne irányítsa közvetlenül a liofilizált porra, ami szilárd, porózus anyag. Ne rázza az injekciós üveget, hanem azt óvatosan forgatva kevergesse az oldatot, amíg a liofilizált por fel nem oldódik. Az elkészített oldat össztérfogata 10,5 ml. 500 mg hatóanyag kinyeréséhez szívjon fel 10,5 ml-t az elkészített oldatból. A feloldódás után kialakult végkoncentráció 47,6 mg/ml.

3. lépés: Az elkészített oldatot az infúzió beadása előtt tovább kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban. A hígított oldat elkészítéséhez 1800 mg-nál kisebb dózis esetén 100 ml-es infúziós zsákot, 1800 mg-os vagy nagyobb dózis esetén pedig 250 ml-es infúziós zsákot használjon. Az infúziós zsák állandó térfogatának fenntartása érdekében steril fecskendő és tű segítségével annyi folyadékot kell az infúziós zsákból kiszívni, amennyi megegyezik a hozzáadni kívánt elkészített gyógyszeres oldat térfogatával. A kiszívott 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldat mennyiségét ki kell önteni.

4. lépés: Szívja fel a beteg testtömege (kg) alapján kiszámított szükséges mennyiségű elkészített oldatot az injekciós üveg(ek)ből, és fecskendezze azt a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó intravénás zsákba. A hígított oldatot óvatos forgatással keverje össze. Ne rázza. Ha az alkalmazás előtt hűtve tárolták, hagyja, hogy a hígított oldat hőmérséklete az infúzió beadása előtt elérje a szobahőmérsékletet. Ügyeljen az elkészített oldat sterilitásának biztosítására.

A teprotumumab és a polietilén (PE), poli(vinil-klorid) (PVC), poliuretán (PUR) vagy poliolefin (PO) infúziós zsákok között, illetve a teprotumumab és az intravénás infúziós készlet elemei között nem figyeltek meg inkompatibilitást.

Megjelenés elkészítés után

Elkészítés után a TEPEZZA közel színtelen vagy enyhén barna, tiszta vagy opálos oldat, amely idegen részecskéktől mentes. Az elkészített oldatot a beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nincsenek benne részecskék, és nem színeződött el. Öntse ki az oldatot, ha az részecskéket tartalmaz vagy ha elszíneződés figyelhető meg benne.

Az elkészített és hígított infúziós oldat tárolása

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása injekciós üvegben szobahőmérsékleten (20 °C-25 °C) legfeljebb 4 órán keresztül, illetve 2 °C-8 °C közötti tárolási hőmérsékleten legfeljebb 48 órán keresztül bizonyított.

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása infúziós zsákban 2 °C-8 °C között 24 órán keresztül, majd ezt követően szobahőmérsékleten (20 °C-25 °C) további 24 órán keresztül bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból azonban a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a gyógyszer elkészítését és beadását végző egészségügyi szakember felelőssége, hogy az elkészített és hígított gyógyszerkészítményt mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja, de ez sem haladhatja meg a 24 óránál hosszabb időtartamot 2 °C-8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha az oldatkészítés és hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt. Ha az alkalmazás előtt hűtve tárolták, a hígított oldatnak az infúzió beadása előtt szobahőmérsékletűre kell melegednie.

Az alkalmazás módja

- Ezt a gyógyszert intravénás infúzió formájában kell beadni. Nem adható intravénás lökés vagy bolus formájában.
- Az infúzió beadása előtt:
 - a port injekcióhoz való vízben kell feloldani.
 - az elkészített oldatot 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban kell tovább hígítani.
- A TEPEZZA-t nem szabad más gyógyszerekkel együtt, azonos intravénás szereléken keresztül beadni.
- Az első 2 infúzió esetében a hígított oldatot intravénásan, legalább 90 perc alatt kell beadni. Ha azok jól tolerálhatók, a további infúziók beadásának időtartama a legrövidebb, 60 percre csökkenthető.
- Ha a 60 perces infúzió nem tolerálható jól, a további infúziók beadásának időtartama legalább 90 perc kell, hogy maradjon, az infúzió beadási sebességét csökkenteni kell, és a további infúziók esetén premedikáció javasolt.

A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.