

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TEPEZZA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 500 mg teprotumumabo (*teprotumumabum*). Teprotumumabas yra grynai žmogaus IgG1 monokloninis antikūnas, gaminamas kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Paruoštame tirpale yra 47,6 mg/ml (500 mg / 10,5 ml) teprotumumabo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato 10,5 ml paruošto tirpalo yra 1,05 mg polisorbato 20.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui)

Balti arba beveik balti, liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

TEPEZZA skirtas vartoti suaugusiems, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia endokrine oftalmopatija (EO; angl. *Thyroid Eye Disease*, TED).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą šiuo vaistiniu preparatu turi pradėti ir jį stebėti gydytojas, turintis endokrininės oftalmopatijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Gydymą turi skirti sveikatos priežiūros specialistas, prižiūrint gydytojui, kuris turi galimybę suteikti tinkamą medicininę pagalbą, reikalingą infuzijos sukeltoms reakcijoms valdyti.

Dozavimas

Dozavimas nustatomas pagal faktinį paciento kūno svorį. Rekomenduojama dozė – 10 mg/kg kūno svorio pradinė dozė, tada – 7 papildomos 20 mg/kg kūno svorio dozės, skiriamos kas tris savaites intraveninės infuzijos būdu.

Pirmųjų 2 infuzijų atveju praskiestas tirpalas leidžiamas į veną ne trumpiau kaip 90 minučių. Jei vaistinis preparatas gerai toleruojamas, nuo 3-ios iki 8-os infuzijos kas tris savaites gali būti suleistos per 60 minučių (žr. „Vartojimo metodas“). Klinikinio atsako tikimasi po 8 gydymo dozių. Jei taikant šį gydymo planą negaunamas norimas atsakas, papildomų dozių skirti nereikia.

Rekomenduojama premedikacija

Pacientams, kuriems per pirmąsias dvi teprotumumabo infuzijas pasireiškia greitos padidėjusio jautrumo reakcijos arba su infuzija susijusios reakcijos, rekomenduojama atlikti premedikaciją antihistamininiais, antipiretiniais, kortikosteroidiniais preparatais ir (arba) sulėtinti visų vėlesnių infuzijų greitį (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcijos sutrikimas paprastai neturi reikšmingos įtakos monokloninių antikūnų farmakokinetikai. Todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimas paprastai neturi reikšmingos įtakos monokloninių antikūnų farmakokinetikai. Todėl pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Teprotumumabo negalima skirti vaikams ir paaugliams, kurių augimo stadija dar nėra pasibaigusi, nes gali būti saugumo problemų dėl galimo kaulų masės sumažėjimo ir kūno svorio augimo sulėtėjimo (žr. 5.3 skyrių).

Teprotumumabo saugumas ir veiksmingumas paaugliams, kurių augimas baigėsi anksčiau nei 18 metų, neiširti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

- Šį vaistinį preparatą reikia skirti intraveninės infuzijos būdu. Jo negalima skirti kaip stumiamosios arba boliusinės injekcijos į veną.
- Prieš infuziją:
 - miltelius reikia ištirpinti injekciniame vandenyje;
 - paruoštą tirpalą reikia toliau skiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu.
- TEPEZZA negalima leisti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią infuzinę sistemą.
- Per pirmąsias 2 infuzijas praskiestas tirpalas leidžiamas į veną ne trumpiau nei 90 minučių. Jei jis gerai toleruojamas, minimalią vėlesnių infuzijų trukmę galima sutrumpinti iki 60 minučių.
- Jei 60 minučių trukmės infuzija nėra gerai toleruojama, būsimų infuzijų minimali trukmė turi būti 90 minučių, infuzijos greitis turi būti sumažintas, o prieš atliekant tolesnes infuzijas rekomenduojama premedikacija.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos

Teprotumumabas gali sukelti su infuzija susijusių reakcijų. Jos pasireiškė maždaug 4 % pacientų, gydytų teprotumumabu (žr. 4.8 skyrių).

Su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti bet kurios infuzijos metu arba per 90 minučių po infuzijos. Pacientai turi būti atidžiai stebimi visos infuzijos laikotarpiu ir 90 minučių po jos pabaigos.

Pasibaigus stebėjimo laikotarpiui, pacientams reikia patarti kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą, jei pasireiškia su infuzija susijusių reakcijų simptomų, tokių kaip trumpalaikė hipertenzija, karščio pojūtis, tachikardija, dusulys, galvos skausmas, pilvo skausmas, raumenų skausmas, širdies permušimai, bėrimas, lytėjimo haliucinacijos, miego paralyžius, nosies užgulimas, dilgėlinė ar viduriavimas.

Priklausomai nuo su infuzija susijusios reakcijos sunkumo, infuziją reikia laikinai sustabdyti arba nutraukti ir taikyti tinkamą medicininį gydymą. Pacientams, patyrusiems su infuzija susijusią reakciją, reikėtų apsvarstyti galimybę prieš infuziją skirti antihistamininių, antipiretinių, kortikosteroidų preparatų ir (arba) sulėtinti visų vėlesnių infuzijų greitį.

Klausos sutrikimas

Teprotumumabas gali sukelti sunkų klausos sutrikimą, įskaitant jos praradimą, kuris kai kuriais atvejais gali būti negrįžtamas. Klinikinių tyrimų metu (13,8 %) ir po teprotumumabo pateikimo į rinką (žr. 4.8 skyrių) pastebėta reiškinių, susijusių su klausos sutrikimu, įskaitant jos praradimą (pranešama apie kurtumą, neurosensorinę hipoakuziją, vienpusį kurtumą, ausies trimito disfunkciją, ausies trimito atvirumą, hiperakuziją, hipoakuziją, autofoniją ir ūžesį [*tinnitus*] bei būgnelio membranos sutrikimą).

Pacientams reikia patarti nedelsiant pranešti sveikatos priežiūros specialistui apie pakitusios klausos simptomus.

Pacientams, jau turintiems klausos sutrikimų, gydant teprotumumabu arba po gydymo pabaigos klausos sutrikimo simptomai gali pablogėti. Tokiems pacientams reikėtų apsvarstyti gydymo naudą ir riziką.

Paciento klausa turi būti vertinama taikant audiometrijos metodą prieš pradedant gydymą (pirmoji infuzija), gydymo metu (maždaug trečios ar ketvirtos infuzijos metu) ir baigus gydymą teprotumumabu. Jei per gydymą pacientui pasireiškia subjektyvūs klausos pokyčiai, prireikus rekomenduojama atlikti papildomus audiometrinius vertinimus. Patariama stebėti visus pacientus, ar neatsiranda klausos pokyčių, iki 6 mėnesių po gydymo pabaigos. Pacientus, kuriems pasireiškia klausos pokyčių, gydantis gydytojas savo nuožiūra gali stebėti ilgiau.

Primygtinai rekomenduojama apsvarstyti galimybę nutraukti teprotumumabo vartojimą pacientams, kuriems dėl klausos sutrikimo reikalinga intervencija, kurie dėl jo turi ribotą gebėjimą savarankiškai pasirūpinti savimi arba kai sutrikimas laikomas sunkiu.

Kartu taikomas gydymas

Teprotumumą reikia atsargiai skirti pacientams, kurie kartu vartoja ototoksiškumą sukeliančius vaistinius preparatus (pvz., aminoglikozidus, vankomiciną, chemoterapinius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra platinos, kilpinius diuretikus), nes jie gali turėti papildomą poveikį klausos sutrikimui.

Sąveikos tarp teprotumumabo ir vaistinių preparatų, kurie sukelia raumenų spazmus (pvz., vaistinių preparatų nuo skyd liaukės ligų, fluorochinolonų, statinų), nenustatyta (žr. 4.5 skyrių).

Hiperglikemija

Pacientams, gydomiems teprotumumabu, gali pasireikšti hiperglikemija. Su hiperglikemija susiję reiškiniai apima padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje, cukrinį diabetą, sutrikusią gliukozės toleranciją ir padidėjusį glikozilinto hemoglobino kiekį. Dvigubai koduotų EO klinikinių tyrimų metu 13,2 % pacientų (80 % iš jų anksčiau sirgo prediabetu arba cukriniu diabetu) pasireiškė hiperglikemija arba su hiperglikemija susiję reiškiniai. Vienam pacientui išsivystė diabetinė ketoacidozė. Po pateikimo į rinką taip pat gauta pranešimų apie hiperosmoliarinės hiperglikeminės būklės atvejus pacientams, sergantiems prediabetu ir diabetu (žr. 4.8 skyrių).

Hiperglikemija ir su ja susiję reiškiniai, jei reikia, turi būti gydomi vaistiniais preparatais gliukozės kiekiui kraujyje kontroliuoti. Prieš infuziją pacientams turi būti tikrinamas gliukozės kiekis kraujyje ir gydymo teprotumumabu metu stebima, ar nėra hiperglikemijos požymių. Pacientų, sergančių hiperglikemija arba anksčiau sirgusių diabetu, gliukozės kiekis kraujyje turi būti tinkamai kontroliuojamas prieš gydymą teprotumumabu ir jo metu (žr. 4.8 skyrių). Gliukozės kiekį kraujyje rekomenduojama stebėti 6 mėnesius po gydymo teprotumumabu pabaigos.

Esamos uždegiminės žarnyno ligos (UŽL) paūmėjimas

Teprotumumabas gali pabloginti esamą uždegiminę žarnyno ligą (UŽL). Sergantieji UŽL turi būti stebimi, kad būtų pastebėtas ligos paūmėjimas. Jei įtariamas UŽL paūmėjimas, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą. Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė uždegiminė žarnyno liga, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus (žr. 4.8 skyrių).

Kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės teprotumumabo dozės (žr. 4.6 skyrių).

Papildomos atsargumo priemonės

Gydymo teprotumumabu metu pacientams reikia patarti mesti rūkyti ir vengti stipraus triukšmo. Be to, prieš gydymą teprotumumabu ir jo metu reikia tinkamai kontroliuoti kraujospūdį.

Mokomoji medžiaga

Visi gydytojai, ketinantys skirti TEPEZZA, privalo užtikrinti, kad gavo sveikatos priežiūros specialistų mokomąją medžiagą ir su ja susipažino. Gydytojai privalo aptarti su pacientu šio vaistinio preparato naudą ir riziką bei pateikti jam paciento vadovą. Pacientams turi būti nurodoma nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei gydymo metu pasireiškia klausos sutrikimo požymių ar simptomų. Vaisingos moterys gydymo metu privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, o jei pastotų, turi nedelsdamos kreiptis į gydantį gydytoją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato 10,5 ml paruošto tirpalo yra 1,05 mg polisorbato 20. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Kadangi teprotumumabas pasišalina iš kraujotakos proteolitinio skilimo būdu, metabolinės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nenumatoma.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (kurio neveiksmingumo tikimybė yra mažesnė nei 1 %) prieš gydymą, gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės teprotumumabo dozės.

Nėštumas

Nėra pakankamai duomenų apie teprotumumabo vartojimą nėštumo metu.

Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, teprotumumabas gali sukelti įgimtų formavimosi ydų, jei vartojama nėštumo metu, įskaitant vaisiaus augimo sulėtėjimą ir vystymosi anomalijas, dėl į insulino panašaus augimo faktoriaus-1 receptoriaus (IGF-1R) slopinimo ir teratogeninio poveikio, stebėto gyvūnų vystymosi tyrimų metu (žr. 5.3 skyrių). Dėl šios priežasties TEPEZZA draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Jei pacientė pastoja gydymo TEPEZZA metu, gydymą reikia nutraukti ir informuoti pacientę apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar teprotumumabo išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nustatyta, kad teprotumumabas sukelia toksinį poveikį gyvūnų raidai (žr. 5.3 skyrių). Todėl, atsargumo sumetimais, žindymo metu teprotumumabo vartoti negalima.

Vaisingumas

Tyrimų, vertinančių teprotumumabo poveikį žmonių vaisingumui, neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių tyrimų metu vaisingo amžiaus dalyvės pranešė apie menstruacijų sutrikimus, tokius kaip amenorėja, dismenorėja, gausus menstruacinis kraujavimas, hipomenorėja ir nereguliarios menstruacijos (žr. 4.8 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

TEPEZZA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gauta pranešimų, kad pacientai, vartojantys teprotumumą, patiria nuovargį ir galvos skausmą (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos: raumenų spazmai (27,6 %), viduriavimas (14,5 %), alopecija (13,2 %), hiperglikemija (13,2 %), nuovargis (12,5 %), pykinimas (10,5 %) ir galvos skausmas (10,5 %).

Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų: diabetinė ketoacidozė (0,7 %), laidinis kurtumas (0,7 %), kurtumas (1,3 %), vienpusis kurtumas (0,7 %), viduriavimas (0,7 %), su infuzija susijusi reakcija (0,7 %), cukrinis diabetas (2,6 %) ir uždegiminė žarnyno liga (0,7 %) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau 1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant klinikinius tyrimus ir spontaniškai gautuose pranešimuose. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas 4 placebo kontroliuojamais tyrimais, kuriuose dalyvavo 285 pacientai (152 gydomi teprotumumabu, 133 – placebo). Pacientai teprotumumabo gavo vidutiniškai 148 dienas. Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis grindžiamas visų priešasčių nepageidaujamais reiškiniais, kai dalį reiškingų galėjo sukelti ne vaistinis preparatas, o kiti veiksniai, įskaitant ligą, kitą gydymą ar nesusijusias priežastis.

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas ($> 1/10$)	Dažnas (nuo $> 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnas (nuo $> 1/1\,000$ iki $< 1/100$)	Retas (nuo $> 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos		COVID-19			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Cukrinis diabetas ¹ Hiperglikemija ¹ Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje ¹ Padidėjęs glikozilinto hemoglobino kiekis ¹ Sutrikęs gliukozės toleravimas ¹	Diabetinė ketoacidozė ¹		Hiperosmoliarinė hiperglikeminė būklė ^{1, 2}
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Disgeuzija			
Ausų ir labirintų sutrikimai		Kurtumas, hipoakuzija, neurosensorinė hipoakuzija, autofonija, ausies trimito disfunkcija, ausies trimito atvirumas, ausų diskomfortas, ūžesys (<i>tinnitus</i>)	Laidinis kurtumas, vienpusis kurtumas, hiperakuzija, būgnelio membranos sutrikimas		
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas		Uždegiminė žarnyno liga ¹		

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas (> 1/10)	Dažnas (nuo > 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo > 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo > 1/10 000 iki < 1/1 000)	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Odos išsausėjimas Nagų guolio sutrikimas, nagų spalvos pakitimas, onichoklazė, madarozė	Įaugęs nagas		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų spazmai				
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Amenorėja, hipomenorėja, dismenorėja, nereguliarios menstruacijos Gausus menstruacinis kraujavimas			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis				
Tyrimai		Svorio sumažėjimas			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Su infuzija susijusi reakcija ¹			

¹ Žr. toliau pateiktą atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymą

² Pastebėta po pateikimo į rinką – dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 3,9 % teprotumumabu gydytų pacientų ir visos jos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, praeinančios ir, jei reikėjo, buvo sėkmingai suvaldytos antihistamininiais ir (arba) kortikosteroidiniais preparatais. Veiksmus, kurių reikia imtis pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms, rasite 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Klausos sutrikimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, klausos sutrikimas apima klausos praradimą [hipoakuziją (5,3 %), ūžesį (*tinnitus*) (3,3 %), kurtumą (1,3 %), neurosensorinę hipoakuziją (1,3 %) ir vienpusį kurtumą (0,7 %), ausies trimito disfunkciją (1,3 %), ausies trimito atvirumą (1,3 %), autofoniją (1,3 %), hiperakuziją (0,7 %) ir būgnelio membranos sutrikimą (0,7 %)]. Vienam pacientui (0,7 %), turinčiam anksčiau atsiradusį klausos sutrikimą, pasireiškė neurosensorinė hipoakuzija, dėl kurios buvo nutrauktas teprotumumabo vartojimas. Kitam pacientui (0,7 %), turinčiam anksčiau buvusį klausos sutrikimą, pasireiškė rimtas laidinio kurtumo atvejis, dėl kurio teprotumumabo vartojimas taip pat buvo nutrauktas. Apie klinikinį klausos sutrikimo gydymą žr. 4.4 skyriuje.

Hiperglikemija

Klinikinių tyrimų metu hiperglikemija (5,3 %) ir su hiperglikemija susiję reiškiniai, įskaitant gliukozės kiekio kraujyje padidėjimą (3,3 %), cukrinį diabetą (2,6 %), gliukozės toleravimo sutrikimą (1,3 %),

glikozilinto hemoglobino kiekio padidėjimą (2,0 %), buvo lengvo arba vidutinio sunkumo ir pagal poreikį buvo gydomi vaistiniaisiais preparatais gliukozės kiekiui kraujyje kontroliuoti. Klinikinių tyrimų metu užregistruotas vienas diabetinės ketoacidozės atvejis pacientui, gavusiam vienkartinę teprotumumabo dozę (0,7 %). Po pateikimo į rinką gauta pranešimų apie hiperosmoliarinės hiperglikeminės būklės atvejus. Visi cukrinio diabeto, diabetinės ketoacidozės ir hiperosmoliarinės hiperglikeminės būklės atvejai pasireiškė pacientams su anksčiau diagnozuotu diabetu ar prediabetu ir kitomis gretutinėmis ligomis. Vartojimo pradžioje diabetu ar prediabetu sergantys pacientai gali patirti didesnius gliukozės kiekio kraujyje svyravimus, nes insulino ir IGF-1 receptoriai yra panašūs ir turi bendrus signalizavimo kelius. Hiperglikemijos valdymo rekomendacijos pateiktos 4.4 skyriuje.

Uždegiminė žarnyno liga (UŽL)

Per TED01RV tyrimą teprotumumabu gydytam pacientui, kuris jau sirgo UŽL, pasireiškė sunkus viduriavimas. Dėl šios rimtos nepageidaujamos reakcijos (0,7 %) gydymas buvo nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Alopecija ir madarozė

Per klinikinius tyrimus 13,2 % teprotumumabu gydytų pacientų pasireiškė alopecija, o 2,0 % – madarozė. Dauguma atvejų buvo lengvi. Pacientams plaukų slinkimas gali nepranykti net ir užbaigus gydymą teprotumumabu.

Raumenų spazmai

Per klinikinius tyrimus dažniausiai registruojami nepageidaujami reiškiniai buvo raumenų spazmai, pasireiškę 27,6 % pacientų. Kai kurie iš šių atvejų pasireiškė praėjus daugiau nei 4 mėnesiams po paskutinės infuzijos ir truko ilgiau nei 3 mėnesius. Dauguma atvejų buvo lengvi, praeinantys, sumažėjo savaime ir dėl jų nereikėjo keisti gydymo teprotumumabu.

Onichoklazė

Per klinikinius tyrimus onichoklazė pasireiškė 2,0 % pacientų, kai kurie iš šių atvejų truko ilgiau nei 3 mėnesius.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra žinomo priešnuodžio nuo teprotumumabo perdozavimo. Gydymą sudaro vaistinio preparato vartojimo nutraukimas ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L04AG13

Veikimo mechanizmas

Teprotumumabo veikimo mechanizmas pacientams, sergantiems EO, nėra iki galo išaiškintas. Teprotumumabas prisijungia prie IGF-1R ir blokuoja jo aktyvaciją bei signalų perdavimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Teprotumumabo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas 287 pacientams, sergantiems endokrinine oftalmopatija, atliekant keturis atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J ir HZNP-TEP-403).

Visuose tyrimuose pacientams buvo skiriama pradinė 10 mg/kg teprotumumabo intraveninė infuzija, po kurios kas 3 savaites buvo atliekamos 20 mg/kg infuzijos, iš viso 8 dozės.

Pacientų skyd liaukės funkcija turėjo būti normali arba tiroksino ir laisvojo trijodtironino koncentracija turėjo būti mažiau nei 50 % didesnė arba mažesnė už normą. Pacientai, sergantys regos nervo neuropatija, į tyrimus nebuvo įtraukti.

Tyrimuose negalėjo dalyvauti pacientai, kuriems buvo taikyta imunosupresinė terapija (įskaitant rituksimabą, tocilizumabą ar bet koki kitą nesteroidinį imunosupresinį vaistinių preparatų per 3 mėnesius iki atrankos), taip pat pacientai, kurie per 4 savaites iki atrankos vartojo geriamuosius ar intraveninius steroidus. Be to, į tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems dėl endokrininės oftalmopatijos buvo atliktas akiduobės švitinimas arba bet koks chirurginis gydymas.

Aktyvi endokrininė oftalmopatija

Tyrimuose TED01RV, OPTIC ir OPTIC-J dalyvavo 225 18 metų ir vyresni pacientai, sergantys aktyvia endokrinine oftalmopatija (111 pacientų atsitiktinių imčių būdu gavo teprotumumabą, o 114 – placebo).

Aktyvia endokrinine oftalmopatija sergančių pacientų vidutinis laikas nuo EO diagnozės nustatymo buvo 5,74 mėnesio, vidutinė tiriamosios akies proptozė – 22,52 mm, o vidutinis tiriamosios akies klinikinio aktyvumo CAS balas (angl. *Clinical Activity Score*, CAS) – 5,0.

TED01RV, OPTIC ir OPTIC-J tyrimų populiacijos pradinės demografinės ir ligos charakteristikos: amžiaus vidurkis – 52,0 metai (intervalas – nuo 20 iki 79 metų); 14,2 % pacientų – 65 metų ir vyresni; 72,4 % – moterys; 76,0 % – nerūkantieji.

II fazės tyrimo TED01RV pirminė vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis, apibrėžiamas kaip dalyvių, kurių CAS sumažėjo ≥ 2 balais, o proptozės matavimas sumažėjo ≥ 2 mm, procentinė dalis, lyginant su pradine tiriamosios akies verte, jei 24-ąją savaitę nėra atitinkamo pablogėjimo (CAS padidėjimas ≥ 2 balais arba proptozės padidėjimas ≥ 2 mm kitoje akyje).

Tyrimo TED01RV veiksmingumo rezultatai apibendrinti 2 lentelėje.

2 lentelė. Tyrimo TED01RV veiksmingumo parametrų apžvalga 24 savaitę (KG populiacija)

	Teprotumumabas (N = 42)	Placebas (N = 45)	Gydymo skirtumas (95 % PI)	p reikšmė
Pirminė vertinamoji baigtis				
Bendrasis atsako dažnis, %	69,0	20,0	48,9 (30,2, 67,6)	< 0,001 ^a
Antrinės vertinamosios baigtys^b				
Proptozė tyrimo metu (mm), MK vidurkis	–2,95	–0,30	–2,65 (–3,38, –1,92)	< 0,001
CAS tiriamojoje akyje, MK vidurkis	–4,04	–2,49	–1,55 (–2,17, –0,94)	< 0,001
GO-GK regos funkcionavimo pokytis nuo pradinio lygio, MK vidurkis	24,31	9,70	14,61 (4,37, 24,84)	0,006

CAS = angl. *Clinical Activity Score* (klinikinio aktyvumo balas); PI = pasikliautinis intervalas; KG = ketinama gydyti; GO-GK = gyvenimo kokybė sergant endokrine (Greivso) oftalmopatija (angl. *Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*); MK = mažiausių kvadratų

Pastaba. Pateikiami tiriamosios akies rezultatai, susiję su bendroju atsako dažniu ir proptozės pokyčiu nuo pradinio lygio.

^a p reikšmė gauta iš logistinės regresijos modelio, kuriame gydymas ir rūkymo statusas yra kovariantės. Teprotumumabo, palyginti su placebo, šansų santykis buvo 8,86 (95 % PI [3,29, 23,83]).

^b Antrinių vertinamųjų baigčių analizės rezultatai gauti taikant mišrų pakartotinių matavimų modelį (MPMM) su nesisteminta kovariančių matrica, kurioje kaip fiksuoti efektai naudojami: gydymas, rūkymo statusas, pradinė vertė, vizitas, gydymas pagal vizitą ir vizitas pagal pradinės vertės sąveiką. Pacientams, kuriems nebuvo atliktas vertinimas po pradinio lygio, pokytis nuo jo per pirmąjį vizitą buvo prilygintas nuliui.

Pastaba. GO-GK analizės kintamųjų atveju transformuotas balas yra atskirų klausimų balų suma pagal skalę nuo 0 (blogiausia sveikata) iki 100 (geriausia sveikata).

Praėjus 48 savaitėms nuo gydymo nutraukimo 14 iš 29 (48,3 %) teprotumumabo grupės pacientų, kurie buvo patyrę proptozės atsaką, atsakas išliko ir toliau, o 11 iš 29 (37,9 %) patyrė atkrytį. Jis buvo apibrėžiamas kaip proptozės padidėjimas ≥ 2 mm nuo 24 savaitės tiriamojoje akyje.

III fazės OPTIC ir OPTIC-J tyrimų pirminė vertinamoji baigtis buvo proptozės atsako dažnis 24 savaitę (apibrėžiamas kaip pacientų, kurių proptozė tiriamojoje akyje sumažėjo ≥ 2 mm, palyginti su pradine verte, ir nepablogėjo [nepadidėjo ≥ 2 mm] proptozė kitoje akyje, dalis).

OPTIC ir OPTIC-J tyrimų veiksmingumo rezultatai apibendrinti atitinkamai 3 ir 4 lentelėse.

3 lentelė. Tyrimo OPTIC veiksmingumo parametrų apžvalga 24 savaitę (KG populiacija)

	Teprotumumabas (N = 41)	Placebas (N = 42)	Gydymo skirtumas (95 % PI)	p reikšmė
Pirminė vertinamoji baigtis				
Proptozės atsako dažnis, %	82,9	9,5	73,5 (58,9, 88,0)	< 0,001 ^a
Antrinės vertinamosios baigtys				
Bendras atsako dažnis, %	78,0	7,1	70,8 (55,9, 85,8)	< 0,001 ^a
CAS atsako dažnis, %	58,5	21,4	36,0 (17,4, 54,7)	< 0,001 ^a
Proptozės pokytis nuo pradinio lygio (mm) iki 24 savaitės, MK vidurkis	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77, -1,80)	< 0,001 ^b
Diplopijos atsako dažnis, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6, 63,0)	< 0,001 ^a
GO-GK regos funkcionavimo pokytis nuo pradinio lygio, MK vidurkis	15,40	2,86	12,54 (3,14, 21,94)	0,010 ^b
GO-GK išvaizdos pokytis nuo pradinio lygio, MK vidurkis	18,84	0,37	18,47 (9,95, 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = angl. *Clinical Activity Score* (klinikinio aktyvumo balas); PI = pasikliautinis intervalas; GO-GK = gyvenimo kokybė sergant endokrine (Greivso) oftalmopatija (angl. *Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*); KG = ketinama gydyti; MK = mažiausių kvadratų

Pastaba. Pateikiami tiriamosios akies rezultatai, susiję su proptozės atsako, bendrojo atsako, CAS atsako ir diplopijos atsako dažniais.

Bendras atsako dažnis = bendras atsakas konstatuojamas tada, kai yra ≥ 2 taškais sumažėjęs CAS ir ≥ 2 mm sumažėjusi proptozė, palyginti su pradiniu lygiu, jei 24 savaitę CAS arba proptozė kitoje akyje atitinkamai nepablogėjo (t. y. nepadidėjo ≥ 2 taškais/mm).

CAS atsako dažnis = CAS atsakas konstatuojamas tada, kai yra CAS sumažėjimas iki 0 arba 1 taško 24 savaitę.

Diplopijos atsako dažnis = diplopijos atsakas konstatuojamas tada, kai yra diplopijos sumažėjimas tiriamojoje akyje ≥ 1 laipsniu 24 savaitę ir kitos akies diplopijos nepablogėjimas bent vienu laipsniu.

^a *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testas, stratifikuotas pagal tabako vartojimą (rūkantieji ir nerūkantieji).

^b Rezultatai, gauti atlikus mišraus pakartotinių matavimų modelio (MPMM) analizę su nesisteminta kovariančių matrica, į kurią įeina pradinio lygio, tabako vartojimo, gydymo grupės, vizito, vizito pagal gydymą ir vizito pagal pradinį lygį verčių priklausomybės. Pacientams, kuriems po pradinio lygio nebuvo nustatyta vertė, pokytis nuo pradinės vertės per pirmąjį vizitą buvo prilygintas nuliui.

^c Vertinti tik tie pacientai, kuriems per pradinį vertinimą pasireiškė diplopija.

24 savaitę iš 34 proptozės atsako atvejų 10 (29,4 %) patyrė atkrytį per 48 savaičių stebėjimo po gydymo laikotarpį. Iš 21 paciento, kurie buvo įvertinti 72 savaitę, 19-ai (90,5 %) atsakas tebebuvo.

4 lentelė. Tyrimo OPTIC-J veiksmingumo parametrų apžvalga 24 savaitę (KG populiacija)

	Teprotumumabas (N = 27)	Placebas (N = 27)	Gydymo skirtumas (95 % PI)	p reikšmė
Pirminė vertinamoji baigtis				
Proptozės atsako dažnis, %	88,9	11,1	77,8 (60,7, 94,8)	< 0,0001 ^a
Antrinės vertinamosios baigtys				
Bendras atsako dažnis, %	77,8	3,7	74,1 (56,9, 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS atsako dažnis, %	59,3	22,2	37,0 (12,5, 61,6)	0,0031 ^a
Proptozės pokytis nuo pradinio lygio, MK vidurkis	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75, -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = angl. *Clinical Activity Score* (klinikinio aktyvumo balas); PI = pasikliautinis intervalas; KG = ketinama gydyti; MK = mažiausių kvadratų

Pastaba. Pateikiami tiriamosios akies rezultatai, susiję su proptozės atsako, bendrojo atsako ir CAS atsako dažniais.

Bendras atsako dažnis = bendras atsakas konstatuojamas tada, kai yra ≥ 2 taškais sumažėjęs CAS ir ≥ 2 mm sumažėjusi proptozė, palyginti su pradiniu lygiu, jei 24 savaitę CAS arba proptozė kitoje akyje atitinkamai nepablogėjo (t. y. nepadidėjo ≥ 2 taškais/mm).

CAS atsako dažnis = CAS atsakas konstatuojamas tada, kai yra CAS sumažėjimas iki 0 arba 1 taško 24 savaitę.

^a p reikšmė apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* testą, pakoreguotą pagal atsitiktinės atrankos stratifikacijos veiksnį (tabako vartojimą).

^b p reikšmė apskaičiuota pagal mišraus modelio pakartotinių matavimų analizę su nesisteminta dispersijų ir kovariančių matrica, apimančia pokytį nuo pradinės vertės kaip priklausomą kintamąjį ir šias kovariantes: pradinio lygio, gydymo grupės, tabako vartojimo, vizito, vizito pagal gydymą ir vizito pagal pradinį lygį verčių priklausomybės.

Lėtinė endokrininė oftalmopatija

IV fazės tyrime (HZNP-TEP-403) dalyvavo 62 pacientai, sergantys lėtine endokrinine oftalmopatija (42 pacientai atsitiktinių imčių būdu gavo teprotumumabą, o 20 – placebą). Lėtine endokrinine oftalmopatija sergančių pacientų vidutinis laikas nuo EO diagnozės nustatymo buvo 5,18 metų, vidutinė tiriamosios akies proptozė – 24,40 mm, o vidutinis tiriamosios akies CAS balas – 0,4. Pagrindinės tiriamosios populiacijos demografinės ir ligos charakteristikos: vidutinis amžius – 49 metai (intervalas – nuo 18 iki 75 metų); 85,5 % pacientų buvo iki 65 metų; 14,5 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 80,6 % buvo moterų ir 87,1 % buvo nerūkantieji.

Tyrimo HZNP-TEP-403 pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinis proptozės pokytis nuo pradinio lygio 24 savaitę tiriamojoje akyje. Pirmoji antrinė vertinamoji baigtis buvo proptozės atsako dažnis, apibrėžtas kaip dalyvių, kurių proptozė tiriamojoje akyje sumažėjo ≥ 2 mm, palyginti su pradine verte, ir nepablogėjo (nepadidėjo ≥ 2 mm) proptozė kitoje akyje 24 savaitę, procentinė dalis.

Tyrimo HZNP-TEP-403 veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. Tyrimo HZNP-TEP-403 veiksmingumo parametrų apžvalga 24 savaitę (ketinama gydyti populiacija)

	Teprotumumabas (N = 42)	Placebas (N = 20)	Gydymo skirtumas (95 % PI)	p reikšmė
Pirminė vertinamoji baigtis				
Proptozės pokytis nuo pradinio lygio 24 savaitę, MK vidurkis	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28, -0,69)	0,0004 ^a
Antrinė vertinamoji baigtis				
Proptozės atsako dažnis, %	61,9	25,0	36,9 (5,4, 59,2)	0,0134 ^b
GO-GK regos funkcionavimo pokytis nuo pradinio lygio, MK vidurkis	8,73	2,41	6,31 (0,57, 12,06)	0,0318 ^a

PI = pasikliautinis intervalas; GO-GK = gyvenimo kokybė sergant endokrinine (Greivso) oftalmopatija; MK = mažiausių kvadratų

Pastaba. Pagal atsako dažnius, 24 savaitę neatvykęs į vertinimą dalyvis buvo priskirtas tiriamųjų be atsako grupei.

Pastaba. Pateikiami tiriamosios akies rezultatai, susiję su proptozės pokyčiu nuo pradinio lygio 24 savaitę ir proptozės atsako dažniu.

^a p reikšmė apskaičiuota pagal mišraus modelio pakartotinių matavimų analizę su nesisteminta dispersijų ir kovariančių matrica, apimančia pokytį nuo pradinės vertės kaip priklausomą kintamąjį ir šias kovariantes: pradinio lygio, gydymo grupės, vizito, vizito pagal gydymą ir vizito pagal pradinį lygį verčių priklausomybės.

^b p reikšmė nustatyta pagal Fišerio tiksliojo testo rezultatus. Atliekant analizę kontrolinė grupė buvo placebo grupė.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti TEPEZZA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis endokrininės oftalmopatijos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Imunogeniškumas

Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame tyrime (OPTIC), kuriame teprotumumabas buvo skiriamas intraveniniu būdu per 24 savaičių laikotarpį pacientams su aktyvia EO, 4,9 % (2 iš 41) dalyvių po pirminių vizitų buvo nustatyta prisijungiančių antikūnų prieš vaistą (APV). Nenustatyta jokio akivaizdaus APV poveikio veiksmingumui, saugumui ar farmakokinetikai.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Teprotumumabo farmakokinetika buvo aprašyta remiantis dviejų skyrių populiacijos farmakokinetikos (FK) modeliu. Remiantis 10 sveikų asmenų (1 500 mg dozė) vienkartinės intraveninės infuzijos ir 176 EO sergančių pacientų (pirmoji infuzija – 10 mg/kg, po to – 7 pakartotinės 20 mg/kg kas 3 savaites dozės) duomenimis, teprotumumabo farmakokinetika yra proporcinga dozei. Taikant rekomenduojamą dozavimo režimą (pirmoji infuzija – 10 mg/kg, po to – 7 pakartotinės 20 mg/kg kas 3 savaites dozės), teprotumumabo AUC_{ss}, didžiausios C_{max,ss} ir mažiausios C_{min,ss} koncentracijos vidurkis (± SN) buvo atitinkamai 139 (± 27) mg × val./ml, 675 (± 147) µg/ml ir 159 (± 38) µg/ml.

Pasiskirstymas

Taikant rekomenduojamą teprotumumabo dozavimo režimą, populiacijos FK apskaičiuotas teprotumumabo pasiskirstymo tūrio vidurkis (± SN) buvo 6,76 (± 1,17) l.

Biotransformacija

Teprotumumabo metabolizmas nėra visiškai išaiškintas. Tačiau tikėtina, kad teprotumumabas metabolizuojamas proteolizės būdu.

Eliminacija

Taikant rekomenduojamą teprotumumabo dozavimo režimą, populiacijos FK apskaičiuotas teprotumumabo klirensas vidurkis ($\pm$ SN) buvo 0,27 ($\pm$ 0,07) l per parą, o pusinės eliminacijos laikas – 22 ($\pm$ 4) dienos.

Ypatingos populiacijos

Skiriant teprotumumabą, nepastebėta jokių kliniškai reikšmingų teprotumumabo farmakokinetikos skirtumų, atsižvelgiant į paciento amžių (18–80 metų), lytį, etninę priklausomybę, inkstų funkciją, bilirubino kiekį, aspartataminotransferazės (ASAT) ar alaninaminotransferazės (ALAT) aktyvumą. Pacientams, kurių inkstų ir kepenų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su *cynomolgus* beždžionėmis, esant panašiai ekspozicijai kaip ir žmonėms, kai buvo vartojama siūloma klinikinė dozė, gyvūnams pasireiškė nepageidaujama nelaikoma, grįžtamoji užkrūčio liaukos atrofija, sumažėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas serume ir mažesnis kūno masės prieaugis.

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Kancerogeninis ar mutageninis teprotumumabo potencialas nebuvo įvertintas.

Vaisingumas

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su *cynomolgus* beždžionėmis, toksiškumo vyriškiems ir moteriškiems reprodukciniams organams ir histopatologinių pokyčių nepastebėta.

Toksinis poveikis embrionui arba vaisiui

Atliekant embriono ir vaisiaus raidos tyrimą, septynioms vaikingoms *cynomolgus* beždžionėms nuo 20 vaikingumo dienos iki vaikingumo pabaigos kartą per savaitę į veną buvo leidžiama viena teprotumumabo dozė (8,3 karto didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogaus dozę pagal AUC). Abortų dažnis buvo didesnis teprotumumabu gydytoje grupėje (2 iš 7 vaisių, 28,6 %) nei kontrolinėje grupėje (1/6, 16,7 %). Teprotumumabas lėmė mažesnę vaisiaus augimą vaikingumo metu, mažesnę vaisiaus dydį ir svorį atliekant cezario pjūvį, taip pat mažesnę ir lengvesnę placentą bei mažesnę amniono skysčio tūrį. Visuose paveiktuose vaisiuose pastebėta daug išorinių ir skeleto anomalijų, tarp jų: deformuota kaukolė, glaudžiai išsidėsčiusios akys, mikrognatija, smailėjanti ir siaurėjanti nosis, kaukolės kaulų, krūtinkaulio, riešo, padikaulių ir dantų kaulėjimo anomalijos. Tiriamoji dozė buvo didžiausia dozė, kurią buvo galima duoti nesukeliant pastebimo nepageidaujamo poveikio motinai.

Atsižvelgiant į teprotumumabo veikimo mechanizmą, t. y. IGF-1R signalų slopinimą, teprotumumabo poveikis gali pakenkti vaisiui.

Toksiškumas jaunikliams

Cynomolgus beždžionių jaunikliams (11–14 mėnesių amžiaus) po 13 savaičių gydymo teprotumumabu sumažėjo kaulų masė (kaulų mineralų kiekis ir tankis), kaulai tapo siauresni, o jų žievė – plonesnė dėl sumažėjusio periostinės dalies išsiplėtimo, sumažėjo kūno masės prieaugis, tačiau po 13 savaičių pastebėta tam tikrų pagerėjimo požymių. Šie rezultatai buvo gauti esant panašiai ekspozicijai, kuri būna suaugusiems žmonėms, vartojantiems siūlomą klinikinę dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 20 (E432)
Trehalozė dihidratas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Liofilizuoti milteliai neatidarytame flakone

3 metai.

Paruoštas ir praskiestas infuzinis tirpalas

Flakone esančio paruošto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka iki 4 valandų, laikant kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba iki 48 valandų, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Infuziniame maišelyje esančio praskiesto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, o vėliau – 24 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Priešingu atveju už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako naudotojas, o paprastai šis laikotarpis neturėtų viršyti 24 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo paruoštas ir praskiestas kontroliuojamomis bei patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jei prieš vartojimą praskiestas tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš infuziją jis turi būti kambario temperatūros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su pilku kamščiu („Flurotec“ dengtu chlorobutilu) ir aliuminio plomba su polipropileno matinės raudonos spalvos atlenkiamu dangteliu.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

TEPEZZA turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinį metodą, kad būtų užtikrintas paruošto tirpalo sterilumas.

Paruoštas teprotumumabas yra beveik bespalvis arba šiek tiek rudas, skaidrus arba opalinis tirpalas, kuriame nėra pašalinių kietųjų dalelių. Prieš vartojant paruoštą tirpalą reikia patikrinti, ar jame nėra

kietųjų dalelių ir ar tirpalas nepakeitė spalvos. Pastebėjus kietųjų dalelių arba pakitus spalvai, flakoną reikia išmesti. Žr. 6.3 skyrių, kuriame pateikiama išsami informacija apie stabilumą po paruošimo.

Vaistinio preparato paruošimas prieš vartojant

1 veiksmas. Apskaičiuokite reikiamą dozę (mg) ir pagal paciento svorį nustatykite flakonų skaičių, reikalingą 10 arba 20 mg/kg dozei. Kiekviename flakone yra 500 mg teprotumumabo.

2 veiksmas. Kiekvieną flakoną paruoškite įpildami 10 ml injekcinio vandens ir taikydami tinkamą aseptinį metodą. Skiediklio srauto nenukreipkite tiesiai į liofilizuotus miltelius, kurie yra gumulėlių pavidalo. Nepurtykite tirpalo, bet švelniai pasukiokite flakoną, kol liofilizuoti milteliai ištirps. Paruošto tirpalo bendras tūris yra 10,5 ml. Įtraukite 10,5 ml paruošto tirpalo, kad gautumėte 500 mg. Galutinė koncentracija po paruošimo yra 47,6 mg/ml.

3 veiksmas. Paruoštą tirpalą reikia toliau skiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu prieš infuziją. Dozėms iki 1 800 mg naudokite 100 ml infuzinius maišelius, o 1 800 mg ar didesnėms dozėms – 250 ml infuzinius maišelius. Tam, kad infuziniame maišelyje būtų išlaikomas pastovus tūris, steriliu švirkštu ir adata reikia paimti apskaičiuotą tūrį, atitinkantį į infuzinį maišėlį supilamo paruošto tirpalo kiekį. Įtrauktą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo kiekį išmeskite.

4 veiksmas. Iš paruošto (-ų) flakono (-ų) įtraukite reikiamą tūrį pagal paciento svorį (kg) ir suleiskite į intraveninį maišėlį, kuriame yra 9 mg/ml natrio chlorido (0,9 %) infuzinis tirpalas. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai pavartydami. Nepurtykite. Jei prieš vartojimą praskiestas tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš infuziją jis turi pasiekti kambario temperatūrą. Reikia stengtis užtikrinti paruošto tirpalo sterilumą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Teprotumumabo ir polietileno (PE), polivinilchlorido (PVC), poliuretano (PUR) ar poliolefino (PO) maišelių bei leidimo į veną rinkinių nesuderinamumo nepastebėta.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1941/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Danija

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pradėdamas naudoti TEPEZZA kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Mokomosios programos paskirtis:

- Informacijos teikimas sveikatos priežiūros specialistams apie klausos sutrikimo ir toksinio poveikio embrionui arba vaisiui riziką.
- Informacijos teikimas pacientams apie klausos sutrikimo ir toksinio poveikio embrionui arba vaisiui riziką.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama TEPEZZA, visi sveikatos priežiūros specialistai, dalyvaujantys pacientų, kurie bus gydomi TEPEZZA, priežiūroje, turėtų galimybę susipažinti su šiuo mokomuoju paketu:

- Sveikatos priežiūros specialistų mokomoji medžiaga
- Paciento informacijos paketas

Sveikatos priežiūros specialistų mokomoji medžiaga:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Sveikatos priežiūros specialistų vadovas

• Sveikatos priežiūros specialistų vadovas

- Kas žinoma apie TEPEZZA saugumą, susijusį su klausos sutrikimu ir toksiniu poveikiu embrionui arba vaisiui.
- Ankstyvųjų klausos sutrikimo požymių ir simptomų valdymas.
- Prieš priimdamas sprendimą dėl gydymo TEPEZZA, gydytojas su pacientu turi aptarti šiuos dalykus:
 - TEPEZZA gali sukelti klausos sutrikimus, pacientui būtina pateikti išsamią informaciją apie požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį.
 - Reikia stebėti, ar nėra klausos sutrikimų, ir tinkamai į juos reaguoti.
 - Pacientas turi kuo greičiau kreiptis į gydytoją, jei atsiranda klausos pakitimų.
 - TEPEZZA gali pakenkti negimusiam vaisiui.
 - Pacientės, ketinančios gydytis TEPEZZA, turi informuoti gydytoją, jei yra nėščios.
 - Gydymo TEPEZZA metu svarbu naudoti tinkamas kontracepcijos priemones.
 - TEPEZZA gydymas pacientės turi nedelsdamos pranešti gydytojui, jei pastoja.
 - Sveikatos priežiūros specialistas pacientui pateikia paciento vadovą ir pakuotės lapelį.

Paciento informacijos paketas:

- Pakuotės lapelis
- Paciento vadovas

- **Paciento vadovas:**

- Klausos sutrikimo rizikos ir pagrindinių požymių bei simptomų apibūdinimas.
- Aprašymas, ką daryti atsiradus klausos sutrikimo požymių ir simptomų.
- Informacija apie gydytojo atliekamą klausos vertinimą prieš gydymą TEPEZZA, jo metu ir po jo.
- Nurodymai kreiptis į gydytoją, jei atsirastų klausos sutrikimų arba pablogėtų esami klausos sutrikimai.
- Informacija apie žalos negimusiam vaikui riziką.
- Nurodymai pacientei prieš pradedant gydymą TEPEZZA informuoti gydytoją, jei yra nėščia.
- Nurodymai dėl tinkamos kontracepcijos gydymo TEPEZZA metu.
- Nurodymai nedelsiant pranešti gydytojui, jei vartojant TEPEZZA pastoja.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TEPEZZA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
teprotumumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 500 mg teprotumumabo.
Paruošus, kiekviename flakone yra 47,6 mg/ml teprotumumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 20 (E432), trehalozė dihidratas.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruošus ir praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1941/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TEPEZZA 500 mg milteliai koncentratui
teprotumumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 500 mg teprotumumabo.
Paruošus, kiekviename flakone yra 47,6 mg/ml teprotumumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 20 (E432), trehalozė dihidratas.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruošus ir praskiedus i.v.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Apie praskiesto vaisto tinkamumo laiką skaitykite pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1941/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TEPEZZA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui teprotumumabas (*teprotumumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TEPEZZA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TEPEZZA
3. Kaip vartoti TEPEZZA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TEPEZZA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TEPEZZA ir kam jis vartojamas

TEPEZZA sudėtyje yra teprotumumabo – tam tikro baltymo (monokloninio antikūno).

Šis vaistas skirtas vartoti suaugusiems, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia endokrinine oftalmopatija (EO; angl. *Thyroid Eye Disease*, TED).

EO – tai autoimuninė liga, kai imuninė (natūralios organizmo apsaugos) sistema atakuoja aplink akis esančius raumenis ir riebalus. Baltymas pavadinimu IGF-1R randamas aplink akis esančiuose raumenyse ir riebaluose. EO sergančių žmonių imuninė sistema suaktyvina IGF-1R, sukeldama šių audinių uždegimą ir patinimą, kuris stumia akis į priekį, todėl jos išsipučia. Taip pat gali pradėti dvejetainis vaizdas, o sunkiais atvejais – atsirasti ilgalaikis regos pažeidimas.

TEPEZZA veiklioji medžiaga teprotumumabas blokuoja IGF-1R baltymą, neleidama imuninei sistemai atakuoti aplink akis esančių raumenų ir riebalų, tai padeda sumažinti patinimą, palengvinti spaudimą aplink akis ir pagerinti ligos simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant TEPEZZA

TEPEZZA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija teprotumumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija“);

jei nesate tikri, prieš vartodami TEPEZZA pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti TEPEZZA, jeigu:

- anksčiau turėjote klausos sutrikimų arba naudojate klausos aparatą;
- jautriai reaguojate į stiprų triukšmą;
- sergate diabetu arba prediabetu;
- sergate uždegimine žarnyno liga;
- esate nėščia arba planuojate pastoti;
- rūkote;
- kada nors turėjote aukštą kraujospūdį.

Prieš pradėdant gydymą reikia nustoti rūkyti, o gydytojui gali reikėti stebėti Jūsų kraujospūdį prieš gydymą ir jo metu.

Jūsų gydytojas paaiškins TEPEZZA naudą ir riziką bei pateiks paciento vadovą, kuris padės suprasti klausos sutrikimų atsiradimo riziką ir veiksmingos kontracepcijos poreikį gydymo metu.

Su infuzija susijusios reakcijos

Per infuziją ir 90 minučių po jos bus stebima, ar Jums nepasireiškia reakcija į infuziją. Jei pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos simptomų, praneškite apie juos gydytojui ar slaugytojui, ypač jei tai nutinka pasibaigus stebėjimo laikotarpiui. Su infuzija susijusių reakcijų simptomai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Didelis cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija)

TEPEZZA gali sukelti cukraus kiekio kraujyje padidėjimą, ypač jei sergate diabetu arba prediabetu (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Gydytojas arba slaugytojas tikrins cukraus kiekį Jūsų kraujyje prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir iki 6 mėnesių po gydymo pabaigos. Jei šiuo metu vartojami vaistai nuo diabeto nepadaeda tinkamai kontroliuoti cukraus kiekio kraujyje, kreipkitės į gydytoją. Prieš pradėdant gydymą TEPEZZA, svarbu įsitikinti, kad cukraus kiekis kraujyje yra tinkamai kontroliuojamas.

Klausos sutrikimai

TEPEZZA gali sukelti klausos sutrikimų, įskaitant sunkų klausos susilpnėjimą, kuris gali būti negrįžtamas. Klausos sutrikimų simptomai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“. Jei jau turite klausos problemų, gydymo metu arba po jo simptomai gali pablogėti. Jei bet kuriuo metu pastebėsite klausos pokyčių, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Gydymo metu reikia vengti garsaus triukšmo. Prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir jam pasibaigus bus tikrinama Jūsų klausa.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar reikia atlikti papildomus klausos tyrimus, ir stebės Jūsų klausą 6 mėnesius po gydymo pabaigos. Jei Jums pasireiškia klausos sutrikimas, kuris reikalauja medicininio gydymo ir turi įtakos Jūsų gebėjimui atlikti kasdienes užduotis, arba jei klausos sutrikimas blogėja, gydytojas gali nutraukti gydymą TEPEZZA.

Uždegiminė žarnyno liga

Vartojant TEPEZZA gali paūmėti esama uždegiminė žarnyno liga (UŽL); gaubtinės ir tiesiosios žarnos uždegimas, įskaitant opinį kolitą ir Krono ligą. Gydymo metu pastebėję bet kokių UŽL paūmėjimo požymių (žr. 4 skyrių), praneškite apie juos gydytojui arba kuo greičiau kreipkitės medicininės pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

TEPEZZA nerekomenduojama skirti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams. Šio vaisto saugumas ir nauda šioms pacientų grupėms nenustatyti.

Kiti vaistai ir TEPEZZA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Tai taikoma ir vaistams, kuriuos galima įsigyti be recepto, ir augaliniams vaistams. Svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate vaistus, kurie gali paveikti Jūsų klausą, pvz.:

- tam tikrus antibiotikus (pvz., aminoglikozidus ar vankomiciną);
- vėžiui gydyti skirtus vaistus, kurių sudėtyje yra platinos;
- šlapimą varančias tabletes (kilpinius diuretikus), vartojamas skysčių pertekliui iš organizmo pašalinti.

Šiuos vaistus vartojant kartu su TEPEZZA, gali padidėti klausos sutrikimų rizika.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija

Nėštumas

Jeigu manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Nevartokite šio vaisto, jei esate nėščia. TEPEZZA gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Kontracepcija

Jei galite pastoti, turėtumėte naudoti tinkamą kontracepciją, kol esate gydoma TEPEZZA ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinio gydymo.

Žindymas

Nevartokite šio vaisto, jei žindote kūdikį. Nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į gydomų moterų pieną, todėl rizika žindomam kūdikiui nežinoma. Jei planuojate žindyti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo TEPEZZA metu Jums gali pasireikšti nuovargis arba galvos skausmas. Dėl to gali sutrikti Jūsų gebėjimas vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jei pasireiškia šie simptomai, nevairuokite automobilio ir nevaldykite mechanizmų.

TEPEZZA sudėtyje yra polisorbato

Šio vaisto 10,5 ml tirpalo yra 1,05 mg polisorbato 20. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti TEPEZZA

Šis vaistas skiriamas sveikatos priežiūros įstaigoje prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

Gausite aštuonias infuzijas, skiriamas kas tris savaites. TEPEZZA dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio.

Gydytojas arba slaugytojas Jums šį vaistą suleis intraveninės infuzijos būdu (lašins į veną). Gydytojas nuspręs dėl infuzijos trukmės.

Ką daryti pavartojus per didelę TEPEZZA dozę?

TEPEZZA skiria sveikatos priežiūros specialistai, todėl mažai tikėtina, kad jo bus suleista per daug. Jei taip nutiktų, gydytojas stebės, ar neatsiranda šalutinio poveikio požymių arba simptomų, ir prireikus juos gydys.

Pamiršus pavartoti TEPEZZA

Jeigu praleidote dozę, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, kad jis patartų ir paskirtų kitą vizitą dėl TEPEZZA vartojimo. Gydytojas nuspręs, kada reikia skirti kitą dozę.

Nustojus vartoti TEPEZZA

Nenutraukite gydymo TEPEZZA nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ar slaugytojui, jei per infuziją ar po jos pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų simptomų.

Su infuzija susijusios reakcijos (dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Jums gali pasireikšti tokie simptomai kaip:

- dusulys ar skausmas krūtinėje;
- odos paraudimas, raudonis ar bėrimas;
- šaltkrėtis ar drebulys;
- šleikštulys;
- nedidelis galvos svaigimas;
- pagreitėjęs širdies plakimas;
- sąmonės netekimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią skubios pagalbos skyrių, jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų simptomų.

Labai didelis cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija)

TEPEZZA gali sukelti nekontroliuojamą padidėjusį cukraus kiekį kraujyje, ypač jei jau sergate diabetu arba prediabetu. Nedelsdami praneškite gydytojui, slaugytojui arba vykite į artimiausią skubios pagalbos skyrių, jeigu Jums pasireiškė labai didelio cukraus kiekio kraujyje požymių, įskaitant:

- diabetinę ketoacidozę (nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) – diabetu sergantiems žmonėms galimai mirtiną būklę, kai dėl insulino trūkumo kraujyje padidėja cukraus ir ketonų kiekis. Ankstyvieji simptomai: jaučiamas didelis troškulys ir šlapinamasi dažniau nei įprastai. Jums gali pasireikšti ir kitų simptomų, pvz., pykinimas, vėmimas, nuovargis arba sumišimas, skrandžio skausmas, pagreitėjęs arba pagilėjęs kvėpavimas ir vaisių kvapas iš burnos;
- hiperosmoliarinę hiperglikeminę būseną (dažnis nežinomas, negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis) – rimtą būklę, kuri pasireiškia, kai cukraus kiekis kraujyje per kelias dienas ar savaites tampa labai didelis ir sukelia sunkią dehidrataciją bei sumišimą.

Kuo skubiau kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų simptomų.

Klausos sutrikimai

Jums gali pasireikšti tokie simptomai kaip:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- ausų užgulimo jausmas arba spaudimas ausyje (ausų diskomfortas);
- dalinis ar visiškas klausos praradimas;
- skambėjimas ar zvimbimas ausyse (tinitas);
- girdite savo balsą garsiau nei įprastai;
- prislopinta klausa.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- ausies būgnelio pažeidimas;
- padidėjęs jautrumas tam tikriems garsams.

Uždegiminės žarnyno ligos pasunkėjimas (nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

Simptomai gali būti padidėjęs skystų išmatų kiekis su skrandžio skausmu ar spazmais arba kraujas išmatose.

Taip pat daugiau informacijos žr. „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje.

Kitas šalutinis poveikis.

Dauguma toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių yra lengvi arba vidutinio sunkumo.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- raumenų mėšlungis;
- viduriavimas;
- plaukų slinkimas;
- didelio nuovargio ar energijos trūkumo jausmas;
- šleikštulys (pykinimas);
- galvos skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- odos išsausėjimas;
- skonio pojūčio pokyčiai;
- COVID-19;
- didelis cukraus kiekis kraujyje;
- svorio kritimas;
- cukrinis diabetas;
- nagų skilinėjimas, lūžinėjimas arba atsiskyrimas nuo nago guolio;
- antakių ar blakstienų nuslinkimas;
- prediabetas;
- nagų spalvos pakitimas;
- vienerių ar daugiau mėnesinių nebuvimas;
- nereguliarios mėnesinės;
- gausios mėnesinės;
- lengvesnės mėnesinės;
- skausmas ar mėšlungis mėnesinių metu.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- įaugęs nagas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti TEPEZZA

TEPEZZA laikys sveikatos priežiūros specialistai ligoninėje arba klinikoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TEPEZZA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra teprotumumabas.
- Kiekviename flakone yra 500 mg teprotumumabo.

Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 20 (E432) ir trehalozė dihidratas. Žr. „TEPEZZA sudėtyje yra polisorbato“ 2 skyriuje.

TEPEZZA išvaizda ir kiekis pakuotėje

TEPEZZA yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami guminiu kamščiu užkimštame stikliniame flakone, kuriame yra 500 mg teprotumumabo. Milteliai yra baltos arba beveik baltos spalvos, tiekiami vienadoziame flakone. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

Gamintojas

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road,

Dun Laoghaire

Dublin

A96 F2A8

Airija

Gamintojas
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rĩgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Dozavimas ir vartojimo metodas

TEPEZZA turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinį metodą, kad būtų užtikrintas paruošto tirpalo sterilumas.

Vaistinio preparato paruošimas prieš vartojant

1 veiksmas. Apskaičiuokite reikiamą dozę (mg) ir pagal paciento svorį nustatykite flakonų skaičių, reikalingą 10 arba 20 mg/kg dozei. Kiekviename TEPEZZA flakone yra 500 mg teprotumumabo.

2 veiksmas. Kiekvieną flakoną paruoškite įpildami 10 ml injekcinio vandens ir taikydami tinkamą aseptinį metodą. Skiediklio srauto nenukreipkite tiesiai į liofilizuotus miltelius, kurie yra gumulėlių pavidalo. Nepurtykite tirpalo, bet švelniai pasukiokite flakoną, kol liofilizuoti milteliai ištirps. Paruošto tirpalo bendras tūris yra 10,5 ml. Įtraukite 10,5 ml paruošto tirpalo, kad gautumėte 500 mg. Galutinė koncentracija po paruošimo yra 47,6 mg/ml.

3 veiksmas. Paruoštą tirpalą reikia toliau skiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu prieš infuziją. Dozėms iki 1 800 mg naudokite 100 ml infuzinius maišelius, o 1 800 mg ar didesnėms dozėms – 250 ml infuzinius maišelius. Tam, kad infuziniame maišelyje būtų išlaikomas pastovus tūris, steriliu švirkštu ir adata reikia paimti apskaičiuotą tūrį, atitinkantį į infuzinį maišelį supilamo paruošto tirpalo kiekį. Įtrauktą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo kiekį išmeskite.

4 veiksmas. Iš paruošto (-ų) flakono (-ų) įtraukite reikiamą tūrį pagal paciento svorį (kg) ir suleiskite į intraveninį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml natrio chlorido (0,9 %) infuzinis tirpalas. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai pavartydami. Nepurtykite. Jei prieš vartojimą praskiestas tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš infuziją jis turi pasiekti kambario temperatūrą. Reikia stengtis užtikrinti paruošto tirpalo sterilumą.

Teprotumumabo ir polietileno (PE), polivinilchlorido (PVC), poliuretano (PUR) ar poliolefino (PO) maišelių bei leidimo į veną rinkinių nesuderinamumo nepastebėta.

Išvaizda paruošus

Paruoštas TEPEZZA yra beveik bespalvis arba šiek tiek rudas, skaidrus arba opalinis tirpalas, kuriame nėra pašalinių kietųjų dalelių. Prieš vartojant paruoštą tirpalą reikia patikrinti, ar jame nėra kietųjų dalelių ir ar tirpalas nepakeitė spalvos. Jei yra kietųjų dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, tirpalą išmeskite.

Paruošto ir praskiesto infuzinio tirpalo laikymas

Flakone esančio paruošto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka iki 4 valandų, laikant kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba iki 48 valandų, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Infuziniame maišelyje esančio praskiesto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, o vėliau – 24 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Priešingu atveju už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako naudotojas, o paprastai šis laikotarpis neturėtų viršyti 24 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo paruoštas ir praskiestas kontroliuojamomis bei patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jei prieš vartojimą praskiestas tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš infuziją jis turi būti kambario temperatūros.

Vartojimo metodas

- Šį vaistinį preparatą reikia skirti intraveninės infuzijos būdu. Jo negalima skirti kaip stumiamosios arba boliusinės injekcijos į veną.
- Prieš infuziją:
 - miltelius reikia ištirpinti injekciniame vandenyje;
 - paruoštą tirpalą reikia toliau skiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu.
- TEPEZZA negalima leisti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią infuzinę liniją.
- Per pirmąsias 2 infuzijas praskiestas tirpalas leidžiamas į veną ne trumpiau nei 90 minučių. Jei jis gerai toleruojamas, minimalią vėlesnių infuzijų trukmę galima sutrumpinti iki 60 minučių.
- Jei 60 minučių trukmės infuzija nėra gerai toleruojama, būsimų infuzijų minimali trukmė turi būti 90 minučių, infuzijos greitis turi būti sumažintas, o prieš atliekant tolesnes infuzijas rekomenduojama premedikacija.

Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.