

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPEZZA 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 500 mg teprotumumaba (*teprotumumabum*). Teprotumumabs ir pilnībā cilvēka IgG1 monoklonāla antivielas, kas ražota Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Sagatavotais šķīdums satur 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) teprotumumaba.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 1,05 mg polisorbāta 20 katrā 10,5 ml sagatavotajā tilpumā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam)

Balts līdz gandrīz balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

TEPEZZA ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem vidēji smagas vai smagas vairogdziedzera izraisītas acu slimības (VAS) (Greivsa oftalmopātija) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar šīm zālēm jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze vairogdziedzera izraisītas acu slimības diagnostiskā un ārstēšanā. Šīs zāles jāievada veselības aprūpes speciālistam un tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieejams atbilstošs medicīniskais atbalsts, lai novērstu ar infūziju saistītas reakcijas.

Devas

Devas tiek noteiktas atkarībā no pacienta faktiskās ķermeņa masas. Ieteicamā sākotnējā deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, kam seko 20 mg/kg ķermeņa masas 7 papildu devām, ko ievada reizi trīs nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Pirmajās 2 infūzijās atšķaidītu šķīdumu ievada intravenozas infūzijas veidā vismaz 90 minūšu laikā. Ja panesamība ir laba, 3.–8. infūziju var ievadīt 60 minūšu laikā ik pēc trim nedēļām (skatīt apakšpunktu "Lietošanas veids"). Klīniskā atbildes reakcija ir sagaidāma pēc 8 ārstēšanas devām. Ja ar šo shēmu netiek sasniegta atbildes reakcija, papildu devas nedrīkst ievadīt.

Ieteicamā premedikācija

Pacientiem, kuriem pirmo divu teprotumumaba infūziju laikā rodas tūlītējas paaugstinātas jutības reakcijas vai ar infūziju saistītas reakcijas, ieteicama premedikācija ar antihistamīna, pretdrudža, kortikosteroīdu līdzekļiem un/vai visas turpmākās infūzijas ievadīt ar lēnāku infūzijas ātrumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Uzskatāms, ka pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Vispārīgi nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi būtiski ietekmēs monokolonālo antivielu farmakokinētiku. Tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vispārīgi nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi būtiski ietekmēs monokolonālo antivielu farmakokinētiku. Tāpēc pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Teprotumumabu nedrīkst lietot bērniem no dzimšanas līdz pusaudžu vecumam, pirms ir beigusies augšana, jo ir ar drošību saistītas bažas par iespējamu kaulu masas samazināšanos un ķermeņa masas pieauguma samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Teprotumumaba drošums un efektivitāte, lietojot pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, kuru augšana ir beigusies, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

- Šīs zāles jāievada intravenozas infūzijas veidā. Tās nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.
- Pirms infūzijas:
 - pulveris jāatšķaida ar ūdeni injekcijām;
 - sagatavotais šķīdums papildus jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu infūzijām.
- TEPEZZA nedrīkst ievadīt kopā ar citām zālēm, izmantojot to pašu infūzijas sistēmu.
- Pirmajās 2 infūzijās atšķaidītais šķīdums jāievada intravenozi vismaz 90 minūšu laikā. Ja panesamība ir laba, turpmāko infūziju minimālo laiku var samazināt līdz 60 minūtēm.
- Ja 60 minūšu infūzija netiek labi panesta, turpmāko infūziju minimālajam laikam jāpaliek 90 minūtēm, infūzijas ātrums jāsamazina, kā arī turpmākajām infūzijām ieteicams veikt premedikāciju.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Teprotumumabs var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas. Ar infūziju saistītas reakcijas ziņotas aptuveni 4 % pacientu, kuri ārstēti ar teprotumumabu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas var rasties jebkuras infūzijas laikā vai 90 minūšu laikā pēc infūzijas. Pacienti rūpīgi jākontrolē visu infūzijas laiku un 90 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas.

Pēc uzraudzības perioda pacientiem ir jāiesaka sazināties ar viņu veselības aprūpes speciālistiem, ja ir radušās ar infūziju saistītas reakcijas, ieskaitot īslaicīgu hipertensiju, karstuma sajūtu, tahikardiju, dispnoju, galvassāpes, vēdera sāpes, muskuļu sāpes, sirdsklauves, izsitumus, taktīlas halucinācijas, miega paralīzi, deguna aizlikumu, nātreni un caureju.

Ņemot vērā ar infūziju saistītās reakcijas smagumu, infūzija uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medicīniskā ārstēšana. Pacientiem, kuriem rodas ar infūziju saistītas reakcijas, jāapsver iespēja veikt premedikāciju ar antihistamīnu, pretkrampju, kortikosteroīdu līdzekļiem un/vai visas turpmākās infūzijas ievadīt ar lēnāku infūzijas ātrumu.

Dzirdes traucējumi

Teprotumumabs var izraisīt smagus dzirdes traucējumus, tai skaitā dzirdes zudumu, kas dažos gadījumos var būt neatgriezenisks. Notikumi, kas saistīti ar dzirdes traucējumiem, tai skaitā dzirdes zudumu (ziņots kā dzirdes zudums, neirosensora hipoakūzija, vienpusējs dzirdes zudums, Eistāhija kanāla darbības traucējumi, atvērts Eistāhija kanāls, hiperakūzija, hipoakūzija, autofonija un tinīts, un bungplēvītes darbības traucējumi) ir novēroti teprotumumaba klīniskajos pētījumos (13,8 %) un pēcreģistrācijas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē nekavējoties ziņot savam veselības aprūpes speciālistam par izmainītas dzirdes simptomiem.

Pacientiem ar jau esošiem dzirdes traucējumiem teprotumumaba terapijas laikā vai pēc tās dzirdes traucējumu simptomi var pasliktināties. Šiem pacientiem jāapsver ārstēšanas ieguvumi un risks.

Pacienta dzirde, izmantojot audiometriju, ir jānovērtē pirms terapijas sākuma (pirmā infūzija), terapijas laikā (ap trešo vai ceturto infūziju) un pēc ārstēšanas ar teprotumumabu beigām. Ja pacientam ārstēšanas laikā rodas subjektīvas dzirdes izmaiņas, nepieciešamības gadījumā ieteicams veikt papildu audiometrijas novērtējumus. Visu pacientu dzirdes izmaiņas ieteicams kontrolēt līdz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Pacientiem, kuriem rodas dzirdes izmaiņas, saskaņā ar ārstējošā ārsta ieskatiem var būt nepieciešama ilgstošāka novērošana.

Pacientiem ar dzirdes zudumu, kam nepieciešama iejaukšanās un kas ierobežo viņu pašaprūpes spēju vai tiek uzskatīts par nopietnu, rūpīgi jāapsver teprotumumaba lietošanas pārtraukšana.

Vienlaicīgas terapijas

Jāievēro piesardzība, lietojot teprotumumabu pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju, kas izraisa ototoksicitāti (piemēram, aminoglikozīdus, vankomicīnu, platīnu saturošas ķīmijterapijas zāles, cilpas diurētiskos līdzekļus), ņemot vērā iespējamo papildus ietekmes risku uz dzirdes traucējumiem.

Nav konstatēta mijiedarbība starp teprotumumabu un zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa muskuļu spazmas (piemēram, antitireoīdās zāles, fluorhinoloni, statīni) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar teprotumumabu, var attīstīties hiperglikēmija. Ar hiperglikēmiju ir saistīti šādi notikumi: paaugstināts glikozes līmenis asinīs, cukura diabēts, traucēta glikozes tolerance un paaugstināts glikētā hemoglobīna līmenis. Dubultmaskētos VAS klīniskajos pētījumos, 13,2 % pacientiem (80 % no viņiem bija prediabēts vai cukura diabēts) radās hiperglikēmija vai ar hiperglikēmiju saistīti notikumi. Vienam pacientam attīstījās diabētiskā ketoacidoze. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem ar prediabētu un diabētu tika novērots hiperosmolārs hiperglikēmisks stāvoklis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja nepieciešams, hiperglikēmija un ar to saistītās blakusparādības jāārstē ar zālēm glikēmijas kontrolei. Pirms infūzijas jānovērtē, vai pacientiem nav paaugstināts glikozes līmenis asinīs un hiperglikēmijas simptomi, un tie jākontrolē ārstēšanas ar teprotumumabu laikā. Pacienti ar hiperglikēmiju vai jau esošu cukura diabētu pirms teprotumumaba saņemšanas un tās laikā jāveic atbilstoša glikēmijas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu). Glikozes līmeni asinīs ieteicams kontrolēt 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar teprotumumabu pabeigšanas.

Jau esošas iekaisīgas zarnu slimības (IZS) saasināšanās

Teprotumumabs var izraisīt jau esošas iekaisīgas zarnu slimības (IZS) saasināšanos. Pacienti ar IZS ir jākontrolē, lai noteiktu slimības uzliesmojumu. Ja ir aizdomas par IZS paasinājumu, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Pacienti ar jau esošu iekaisīgu zarnu slimību tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās teprotumumaba ievadīšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Papildu piesardzības pasākumi lietošanai

Ārstēšanas ar teprotumumabu laikā pacientiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu un izvairīties no augstas intensitātes trokšņiem. Turklāt pirms teprotumumaba saņemšanas un tās laikā ir atbilstoši jākontrolē asinsspiediens.

Izglītojoši materiāli

Visiem ārstiem, kuri ir izlēmuši parakstīt TEPEZZA, jānodrošina, ka viņi ir saņēmuši veselības aprūpes speciālistam paredzētos izglītojošos materiālus, un ir iepazinušies ar tiem. Ārstiem ir jāapspriež ar pacientu šo zāļu lietošanas ieguvumi un riski, un jāiedod viņiem pacienta rokasgrāmata. Pacienti ir jānorāda nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja ārstēšanas laikā viņiem rodas jebkādas dzirdes traucējumu pazīmes vai simptomi. Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā ir jālieto efektīva kontracepcija un nekavējoties jāsaazinās ar ārstējošo ārstu, ja viņām iestājas grūtniecība.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 1,05 mg polisorbāta 20 katrā 10,5 ml sagatavotajā tilpumā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Tā kā teprotumumabs tiek izvadīts no asinsrites proteolītiskā katabolisma ceļā, nav sagaidāma metaboliska mijiedarbība ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanās, tās laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās teprotumumaba lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (metodes, kuru rezultātā grūtniecības iestāšanās iespējamība ir mazāka par 1 %).

Grūtniecība

Dati par teprotumumaba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pietiekami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pamatojoties uz darbības mehānismu, kas inhibē insulīnam līdzīgā augšanas faktora 1 receptoru (IGF-1R), un teratogēno iedarbību, kas novērota dzīvnieku attīstības pētījumos, teprotumumabs var izraisīt iedzimtas malformācijas, piemēram, augļa augšanas aizkavēšanos un attīstības anomālijas, ja to lieto grūtniecības laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc TEPEZZA ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja pacientei TEPEZZA lietošanas laikā iestājas grūtniecība, terapija jāpārtrauc un paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai teprotumumabs izdalās cilvēka pienā. Teprotumumabs izraisīja attīstības toksicitāti dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ piesardzības nolūkos barošanas ar krūti laikā teprotumumabu nedrīkst lietot.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu teprotumumaba ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīnisko pētījumu laikā sievietēm reproduktīvā vecumā ir ziņots par menstruālā cikla traucējumiem (amenoreju, dismenoreju, smagu menstruālo asiņošanu, hipomenoreju, neregulārām menstruācijām) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TEPEZZA maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot teprotumumabu, ziņots par nogurumu un galvassāpēm (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir muskuļu spazmas (27,6 %), caureja (14,5 %), alopēcija (13,2 %), hiperglikēmija (13,2 %), nogurums (12,5 %), slikta dūša (10,5 %) un galvassāpes (10,5 %).

Visnozīmīgākās nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir diabētiskā ketoacidoze (0,7 %), konduktīvs dzirdes zudums (0,7 %), dzirdes zudums (1,3 %), vienpusējs dzirdes zudums (0,7 %), caureja (0,7%), ar infūziju saistītas reakcijas (0,7%), cukura diabēts (2,6 %) un iekaisīga zarnu slimība (0,7 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un kuras iegūtas no spontāniem ziņojumiem, ir uzskaitītas zemāk 1. tabulā. Nevēlamo blakusparādību biežums pamatojas uz 4 placebo kontrolētiem pētījumiem ar 285 pacientiem (teprotumumabs = 152 pacienti; placebo = 133 pacienti). Pacienti tika pakļauti teprotumumaba iedarbībai ar mediānu 148 dienas. Nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajos pētījumos ir balstīts uz visu cēloņu izraisītu blakusparādību biežumu, kur daļai blakusparādību notikumu var būt citi iemesli, nevis zāles, piemēram, slimība, cita ārstēšana vai nesaistīti iemesli.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums ir noteikts saskaņā ar šādiem principiem: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($> 1/10$)	Bieži ($> 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($> 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($> 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)	Nav zināms/nevar noteikt pēc pieejamiem datiem
Infekcijas un infestācijas		Covid-19			
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Cukura diabēts ¹ , hiperglikēmija ¹ , paaugstināts glikozes līmenis asinīs ¹ , paaugstināts glikētā hemoglobīna līmenis ¹ , traucēta glikozes tolerance ¹	Diabētiskā ketoacidoze ¹		Hiperosmolārs hiperglikēmisks stāvoklis ^{1,2}
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Disgeizija			
Ausu un labirinta bojājumi		Kurlums, hiperakūzija, neirosensorā hiperakūzija, autofonija, Eistāhija kanāla disfunkcija, atvērts Eistāhija kanāls, nepatīkama sajūta ausīs, tinnīts	Konduktīvs dzirdes zudums, vienpusējs dzirdes zudums, hiperakūzija, bungplēvītes darbības traucējumi		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja; slikta dūša		Iekaisīga zarnu slimība ¹		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (> 1/10)	Bieži (> 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (> 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (> 1/10 000 līdz < 1/1 000)	Nav zināms/nevar noteikt pēc pieejamiem datiem
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	Sausa āda, nagu gultnes traucējumi, nagu krāsas maiņa, onihoklāze, madaroze	Ieaudzis nags		
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas				
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Amenoreja, hipomenoreja, dismenoreja, neregulāras menstruācijas, spēcīga menstruālā asiņošana			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums				
Izmeklējumi		Samazināta ķermeņa masa			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistīta reakcija ¹			

¹ Skatīt tālāk esošo atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu

² Novērots pēcreģistrācijas periodā – biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas novēroja 3,9 % ar teprotumumabu ārstētajiem pacientiem, un visas bija vieglas vai vidēji smagas pakāpes, pārejošas, un tika veiksmīgi ārstētas ar antihistamīniem un/vai kortikosteroīdiem, ja tas bija nepieciešams. Informāciju par rīcību ar infūziju saistītu reakciju gadījumā skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Dzirdes traucējumi

Klīniskajos pētījumos dzirdes traucējumi ietver dzirdes zudumu [hipoakūziju (5,3 %), tinnītu (3,3 %), dzirdes zudumu (1,3 %), neirosensoru hipoakūziju (1,3 %) un vienpusēju dzirdes zudumu (0,7 %), Eistāhija kanāla darbības traucējumus (1,3 %), atvērtu Eistāhija kanālu (1,3 %), autofoniju (1,3 %), hiperakūziju (0,7 %) un bungplēvītes darbības traucējumi (0,7 %)]. Viens pacients (0,7 %) ar jau esošiem dzirdes traucējumiem ziņoja par neirosensoras hipoakūzijas gadījumu, kā rezultātā teprotumumaba lietošana tika pārtraukta. Turklāt viens pacients (0,7 %) ar jau esošiem dzirdes traucējumiem ziņoja par nopietnu konduktīvu dzirdes zuduma notikumu, kā rezultātā teprotumumaba lietošana arī tika pārtraukta. Dzirdes traucējumu klīnisko uzraudzību skatīt 4.4. apakšpunktā.

Hiperglikēmija

Klīniskajos pētījumos hiperglikēmija (5,3 %) un ar hiperglikēmiju saistītie notikumi, tai skaitā paaugstināts glikozes līmenis asinīs (3,3 %), cukura diabēts (2,6 %), traucēta glikozes tolerance (1,3 %), paaugstināts glikētā hemoglobīna līmenis (2,0 %) bija viegli vai vidēji smagi, un tos pēc vajadzības kontrolēja lietojot zāles glikēmijas kontrolei. Klīniskajos pētījumos ziņoja par vienu

diabētiskās ketoacidozes gadījumu (0,7 %) pacientam, kurš bija saņēmis vienu devu teprotumumaba. Ir saņemti ziņojumi par hiperosmolāra hiperglikēmiska stāvokļa gadījumiem pēcreģistrācijas periodā. Tādi notikumi, kā cukura diabēts, diabētiskā ketoacidoze un hiperosmolārs hiperglikēmiskais stāvoklis, radās pacientiem ar esošu cukura diabētu vai prediabētu un citām blakusslimībām. Pacientiem ar sākotnēju cukura diabētu vai prediabētu var būt izteiktākas hiperglikēmiskā līmeņa svārstības, jo insulīns un IGF-1 receptori ir homologi un tiem ir kopīgi lejupejošās signālu pārvades ceļi. Ieteikumi hiperglikēmijas uzraudzībai ir sniegti 4.4. apakšpunktā.

Iekaisīga zarnu slimība (IZS)

Pētījumā TED01RV ar teprotumumabu ārstētam dalībniekam, kuram jau bija IZS, bija smaga caureja. Šī nopietnā nevēlamā blakusparādība (0,7 %) izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Alopēcija un madaroze

Klīniskajos pētījumos 13,2 % ar teprotumumabu ārstēto pacientu novēroja alopēciju un 2,0 % pacientu bija madaroze. Lielākā daļa gadījumu bija viegli. Pacienti zaudētie mati pēc teprotumumaba terapijas var neaugs.

Muskuļu spazmas

Klīniskajos pētījumos par muskuļu spazmām tika ziņots visbiežāk kā par nevēlamām blakusparādībām, un tās skāra 27,6 % pacientu. Daži no šiem notikumiem attīstījās vairāk nekā 4 mēnešus pēc pēdējās infūzijas un ilga vairāk par 3 mēnešiem. Lielākā daļa notikumu bija viegli, pārejoši, izzuda bez iejaukšanās un tos varēja kontrolēt, nepārtraucot ārstēšanu ar teprotumumabu.

Onihoklāze

Klīniskajos pētījumos par onihoklāzi tika ziņots 2,0 % pacientiem, un dažiem no viņiem šie notikumi ilga vairāk nekā 3 mēnešus.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Teprotumumaba pārdozēšanas gadījumā nav zināma antidota. Ārstēšana sastāv no zāļu lietošanas pārtraukšanas un atbalstošas terapijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, monoklonālās antivielas, ATK kods: L04AG13

Darbības mehānisms

Teprotumumaba darbības mehānisms pacientiem ar VAS nav pilnībā raksturots. Teprotumumabs saistās ar IGF-1R un bloķē tā aktivāciju un signālu pārneš.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Teprotumumaba efektivitāte un drošums tika novērtēts 287 pacientiem ar vairogdziedzera izraisītu acu slimību četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J un HZNP-TEP-403).

Visos pētījumos pacienti saņēma teprotumumabu sākotnējās 10 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam sekoja 20 mg/kg infūzijas ik pēc 3 nedēļām, kopā 8 infūzijas.

Pacientiem bija jābūt eutireoīdiem vai tiroksīna un brīvā trijodtironīna līmenim bija jābūt mazākam par 50 % virs vai zem normas robežām. Pacienti ar optisko neiropātiju netika iekļauti.

Pacienti, kuri bija saņēmuši imūnsupresīvus līdzekļus (ieskaitot rituksimabu, tocilizumabu vai jebkādu citu nesteroidu imūnsupresīvu līdzekli 3 mēnešu laikā pirms atlasē), kā arī tie, kuri bija lietojuši perorālus vai intravenozus steroīdus 4 nedēļu laikā pirms atlasē, pētījumā piedalīties nedrīkstēja. Turklāt tika izslēgti arī pacienti, kuriem bija veikta orbītas apstarošana vai jebkāda vairogdziedzera izraisīta acu slimības ķirurģiska ārstēšana.

Aktīva vairogdziedzera izraisīta acu slimība

Pētījumos TED01RV, OPTIC un OPTIC-J tika iekļauti 225 pacienti vecumā no 18 gadiem ar aktīvu vairogdziedzera izraisītu acu slimību (111 randomizēti teprotumumaba grupā un 114 placebo grupā).

Pacientiem ar aktīvu vairogdziedzera izraisītu acu slimību vidējais laiks kopš VAS diagnozes bija 5,74 mēneši, vidējā proptoze pētījuma acī bija 22,52 mm un vidējais klīniskās aktivitātes rādītājs CAS punkti (ang. CAS - *clinical activity score*) pētījuma acī bija 5,0.

Pētījumu TED01RV, OPTIC un OPTIC-J populāciju sākuma demogrāfiskie rādītāji un slimību raksturojošie rādītāji bija: vecuma mediāna: 52,0 gadi (diapazons: no 20 līdz 79); 14,2 % pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki; 72,4 % bija sievietes; 76,0 % bija nesmēķētāji.

II fāzes pētījuma TED01RV primārais mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs, kas bija definēts, kā tādu dalībnieku īpatsvars, kuru CAS punktu skaits samazinājās par ≥ 2 un proptoze mērījuma rezultāti kopš pētījuma sākuma pētījuma acī samazinājās par ≥ 2 mm, ar nosacījumu, ka 24. nedēļā nebija atbilstošas pasliktināšanās (CAS palielināšanās ≥ 2 punktiem vai proptoze palielināšanās ≥ 2 mm otrajā acī).

Pētījuma TED01RV efektivitātes rezultāti ir apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. Efektivitātes parametru pārskats pētījumā TED01RV 24. nedēļā (ITT populācija)

	Teprotumumabs (N = 42)	Placebo (N = 45)	Ārstēšanas atšķirība (95 % TI)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs				
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Sekundārie mērķa kritēriji^b				
Proptoze pētījumā (mm), LS vidējais	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS pētījuma acī, LS vidējais	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
GO-QoL redzes funkcijas izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, LS vidējais	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS (*Clinical Activity Score*) = klīniskās aktivitātes rādītājs; TI = ticamības intervāls; ITT (intent-to-treat) = ārstēšanai paredzētā populācija; GO-QoL (*Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*) = Greivsa oftalmopātijas dzīves kvalitāte; LS (*Least Squares*) = mazākie kvadrāti

Piezīme. Uzrādīti pētījuma acs rezultāti kopējās atbildes reakcijas rādītājam un proptozei izmaiņām, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

^a P-vērtība tika iegūta, izmantojot loģistiskās regresijas modeli ar ārstēšanas un smēķēšanas statusu kā kovarianti.

Teprotumumaba izredžu attiecība, salīdzinot ar placebo, bija 8,86 (95 % TI [3,29; 23,83]).

^b Sekundārajiem mērķa kritērijiem analīzes rezultāti tika iegūti no jaukta modeļa atkārtotiem mērījumiem (*mixed model for repeated measures*, MMRM) ar nestrukturētu kovariācijas matricu, izmantojot ārstēšanas, smēķēšanas statusa, sākotnējā

stāvokļa vērtības, vizītes, vizītes pēc ārstēšanas un vizītes pēc sākotnējā stāvokļa vērtības mijiedarbības kā fiksētas iedarbības. Ja pacientiem nebija novērtējuma pēc sākotnējā stāvokļa, pirmajā sākotnējā apmeklējumā tika pieņemts, ka izmaiņas no sākotnējā līmeņa ir nulle.
Piezīme. GO-QoL vērtējuma rādītāji, transformētais punktu skaits ir punktu summa, kas iegūta atbildot uz individuālajiem jautājumiem skalā no 0 (vissliktākā veselība) līdz 100 (vislabākā veselība).

Pēc 48 nedēļām, kopš bija pabeigta ārstēšana, 14 no 29 (48,3 %) pacientiem, kuriem teprotumumaba grupā bija proptoze, saglabājās uz ārstēšanu reaģējuša pacienta statusu, bet 11 no 29 (37,9 %) pacientiem attīstījās recidīvs. Recidīvs tika definēts kā proptozes palielināšanās par ≥ 2 mm pēc 24. nedēļas pētījuma acī.

Primārais mērķa kritērijs III fāzes pētījumos OPTIC un OPTIC-J bija proptozes atbildes reakcijas rādītājs 24. nedēļā (definēts kā to pacientu īpatsvars, kuriem pētījuma acī bija proptozes samazināšanās ≥ 2 mm un nebija proptozes pasliktināšanās (≥ 2 mm palielināšanās) otrā acī).

Pētījumu OPTIC un OPTIC-J efektivitātes rezultāti ir apkopoti attiecīgi 3. un 4. tabulā.

3. tabula. Efektivitātes rādītāju pārskats pētījumā OPTIC 24. nedēļā (ITT populācija)

	Teprotumumabs (N = 41)	Placebo (N = 42)	Ārstēšanas atšķirība (95 % TI)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs				
Proptoze atbildes reakcijas rādītājs, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Sekundārie mērķa kritēriji				
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
CAS atbildes reakcijas rādītājs, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Proptoze izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (mm) līdz 24. nedēļai, LS vidējais	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Diplopijas atbildes reakcijas rādītājs, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
GO-QoL redzes funkcijas izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, LS vidējais	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
GO-QoL izskata izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, LS vidējais	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = klīniskās aktivitātes rādītājs; TI = ticamības intervāls; GO-QoL = Greivsa oftalmopātijas dzīves kvalitāte;

ITT = ārstēšanai paredzētā populācija; LS = mazākie kvadrāti

Piezīme. Uzrādīti pētījuma acs rezultāti proptoze atbildes reakcijas rādītājam, kopējās atbildes reakcijas rādītājam, CAS reakcijas rādītājam un diplopijas atbildes reakcijas rādītājam.

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs = dalībnieki ar kopējo atbildes reakciju ir definēti kā tie, kuri sasniegta CAS samazinājumu par ≥ 2 punktiem un proptoze samazinājumu par ≥ 2 mm punktiem no sākotnējā stāvokļa, ar nosacījumu, ka 24. nedēļā nebija pasliktinājušās otras acs CAS un proptoze (pieaugums par ≥ 2 punktiem/mm).

CAS atbildes reakcijas rādītājs = CAS atbildes reakcija ir definēta kā CAS samazinājums 24. nedēļā līdz 0 vai 1.

Diplopijas atbildes reakcijas rādītājs = Diplopijas atbildes reakcijas rādītājs ir definēts kā diplopijas samazināšanās 24. nedēļā par ≥ 1 pakāpi pētījuma acī, nepasliktinoties pat par vienu pakāpi otrajā acī.

^a Kohreina-Mentela-Hanšela tests stratificēts atbilstoši tabakas lietotāja statusam (smēķētājs vai nesmēķētājs).

^b Jauktā modeļa atkārtoto mērījumu analīze (MMRM), izmantojot nestrukturētu kovariances matrici, ieskaitot sākotnējā stāvokļa rādītājus, tabakas lietošanas statusu, ārstēšanas grupu, vizīti, vizīti terapijas laikā un vizītes rezultātu mijiedarbību ar sākonējiem rādītājiem. Ja pacientiem nebija nekāda novērtējuma pēc sākotnējā stāvokļa, tika pieņemts, ka izmaiņas no sākotnējā līmeņa ir 0.

^c Vērtēti tikai tiem, kuriem sākotnēji bija diplopija.

No 34 pacientiem ar proptozī, kuriem bija vērojama atbildes reakcijas 24. nedēļā, 10 (29,4 %) bija recidīvs 48 nedēļu ilgā novērojumu perioda pēc ārstēšanas laikā. No 21, kuri tika vērtēti 72. nedēļā, 19 (90,5 %) bija saglabāties pacienti ar atbildes reakcijas statusu.

4. tabula. Efektivitātes rādītāju pārskats pētījumā OPTIC-J 24. nedēļā (ITT populācija)

	Teprotumumabs (N = 27)	Placebo (N = 27)	Ārstēšanas atšķirība (95 % TI)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs				
Proptoze atbildes reakcijas rādītājs, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Sekundārie mērķa kritēriji				
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS atbildes reakcijas rādītājs, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Proptoze izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, LS vidējais	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = klīniskās aktivitātes rādītājs; TI = ticamības intervāls; ITT = ārstēšanai paredzētā populācija; LS = mazākie kvadrāti
Piezīme. Uzrādīti pētījuma acs rezultāti proptoze atbildes reakcijas rādītājam, kopējās atbildes reakcijas rādītājam un CAS atbildes reakcijas rādītājam.

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs = pacienti ar kopējo atbildes reakciju ir definēti kā tie, kuri sasniedza CAS samazinājumu par ≥ 2 punktiem un proptoze samazinājumu par ≥ 2 mm no sākotnējā stāvokļa, ar nosacījumu, ka 24. nedēļā nebija pasliktinājušās otras acs CAS un proptoze (pieaugums par ≥ 2 punktiem/mm).

CAS atbildes reakcijas rādītājs = CAS atbildes reakcija ir definēta kā CAS samazinājums 24. nedēļā līdz 0 vai 1.

^a p-vērtība tika vērtēta izmantojot Kohreina-Mantela-Hanšela testu, kas pielāgots atbilstoši randomizācijas stratifikācijas faktoram (tabakas lietošanas statuss).

^b p-vērtība ir iegūta izmantojot jaukta modeļa atkārtoto mērījumu analīzi ar nestrukturētu kovariānces matrici, ieskaitot izmaiņas no sākotnējās vērtības kā atkarīgo mainīgo, un šādas kovariātes: sākotnējā vērtība, terapijas grupa, tabakas lietošanas statuss, vizīte, vizīte atkarībā no terapijas un vizītes mijiedarbība salīdzinot ar sākotnējo rādītāju.

Hroniska vairogdziedzera izraisīta acu slimība

IV fāzes pētījumā (HZNP-TEP-403) tika iekļauti 62 pacienti ar hronisku vairogdziedzera izraisītu acu slimību (42 randomizēti teprotumumaba un 20 placebo grupā). Pacientiem ar hronisku vairogdziedzera izraisītu acu slimību vidējais laiks kopš VAS diagnozes bija 5,18 gadi, vidējā proptoze pētījuma acij bija 24,40 mm un vidējā CAS pētījuma acij bija 0,4. Pētījuma populācijas pamata demogrāfiskie rādītāji un slimību raksturojošie rādītāji bija: vecuma mediāna: 49 gadi (diapazons: 18 līdz 75); 85,5 % pacientu bija jaunāki par 65 gadiem; 14,5 % pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki; 80,6 % bija sievietes un 87,1 % bija nesmēķētāji.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā HZNP-TEP-403 bija pētījuma acs proptoze vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai. Pirmais sekundārais mērķa kritērijs bija proptoze atbildes reakcijas rādītājs 24. nedēļā, kas definēts kā to dalībnieku īpatsvars procentos, kuriem pētījuma acī bija proptoze samazināšanās ≥ 2 mm bez proptoze pasliktināšanās (≥ 2 mm palielināšanās) otrā acī.

HZNP-TEP-403 efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Efektivitātes rādītāju pārskats pētījumā HZNP-TEP-403 24. nedēļā (ārstēšanai paredzēto pacientu populācija)

	Teprotumumabs (N = 42)	Placebo (N = 20)	Ārstēšanas atšķirība (95 % TI)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs				
Proptoze izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, LS vidējais	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a

	Teprotumumabs (N = 42)	Placebo (N = 20)	Ārstēšanas atšķirība (95 % TI)	p-vērtība
Sekundārais mērķa kritērijs				
Proptozes atbildes reakcijas rādītājs, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
GO-QoL redzes funkcijas izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, LS vidējais	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

TI = ticamības intervāls; GO-QoL = Greivsa oftalmopātijas dzīves kvalitāte; LS = mazākie kvadrāti

Piezīme. Atbildes reakcijas rādītājiem dalībnieks, kurš neieradās uz 24. nedēļas vērtēšanu, tika uzskatīts par tādu, kas nebija reaģējis uz ārstēšanu.

Piezīme. Uzrādītie rezultāti ir pētījuma acs proptozes izmaiņas 24. nedēļā un proptozes atbildes reakcijas rādītājs no sākotnējā stāvokļa.

^a p-vērtība ir iegūta izmantojot jaukta modeļa atkārtoto mērījumu analīzi ar nestrukturētu kovariācijas matrici, ieskaitot izmaiņas no sākotnējās vērtības kā atkarīgo mainīgo, un šādas kovariātes: sākotnējā vērtība, terapijas grupa, vizīte, vizīte atkarībā no terapijas un vizītes mijiedarbība salīdzinot ar sākotnējo rādītāju.

^b p-vērtība iegūta no Fišera precīzā testa. Placebo bija atsauces grupa analīzei.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus TEPEZZA visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar vairogdziedzera izraisītu acu slimību (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Imūngenitāte

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā (OPTIC), kurā teprotumumabs tika ievadīts intravenozi 24 nedēļu periodā dalībniekiem ar aktīvu VAS, 4,9 % (2 no 41) dalībniekiem vizītēs pēc sākotnējās bija pozitīvi saistošo antivielu pret zālēm testa rezultāti. Antivielu pret zālēm pārliecinoša ietekme uz efektivitāti, drošumu vai farmakokinētiku netika konstatēta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Teprotumumaba farmakokinētika tika aprakstīta ar populācijas divu nodalījumu farmakokinētikas (FK) modeli. Pamatojoties uz datiem no 10 veselām pētāmajām personām, kam veica (deva 1 500 mg) vienreizēju intravenozu ievadīšanu, un 176 pacientiem ar VAS (pirmās infūzijas deva 10 mg/kg, kam sekoja 7 atkārtotas 20 mg/kg devas vienreiz trīs nedēļās), teprotumumabam ir devai proporcionāla farmakokinētika. Saskaņā ar ieteikto devu shēmu (pirmā infūzija: 10 mg/kg, kam seko 7 atkārtotas 20 mg/kg devas ik pēc 3 nedēļām), teprotumumaba vidējais ($\pm$ SN) aplēstais AUC_{ss}, maksimālā koncentrācija C_{max,ss} un minimālā koncentrācija C_{min,ss} bija attiecīgi 139 ($\pm$ 27) mg×h/ml, 675 ($\pm$ 147) µg/ml un 159 ($\pm$ 38) µg/ml.

Izkliede

Saskaņā ar ieteicamo teprotumumaba devu shēmu, aprēķinātais vidējais populācijas FK ($\pm$ SN) teprotumumaba izklijes tilpums bija 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Biotransformācija

Teprotumumaba metabolisms nav pilnībā raksturots. Tomēr sagaidāms, ka teprotumumabs tiks metabolizēts proteolīzes ceļā.

Eliminācija

Ievērojot ieteikto teprotumumaba devu shēmu, populācijas FK vidējais ($\pm$ SN) novērtējums teprotumumaba klīrensam bija 0,27 ($\pm$ 0,07) l/dienā un eliminācijas pusperiods bija 22 ($\pm$ 4) dienas.

Īpašas pacientu grupas

Klīniski nozīmīgas atšķirības teprotumumaba farmakokinētikā pēc teprotumumaba ievadīšanas netika novērotas, pamatojoties uz pacienta vecumu (18–80 gadi), dzimumu, etnisko piederību, nieru darbību, bilirubīna līmeni, aspartātaaminotransferāzes (ASAT) līmeni vai alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeni. Pacienti ar nieru un aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar krabjēdājiem (*cynomolgus*) makakiem novēroja nenozīmīgu, atgriezenisku aizkrūts dziedera atrofiju, pazeminātu sārmainās fosfatāzes līmeni serumā un mazāku ķermeņa masas pieaugumu, ja iedarbība bija līdzīga iedarbībai cilvēkiem, lietojot ieteikto klīnisko devu.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Teprotumumaba kancerogēnais vai mutagēnais potenciāls netika novērtēts.

Fertilitāte

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar krabjēdājiem (*cynomolgus*) makakiem netika novērota toksiska ietekme uz tēviņu vai mātīšu reproduktīvajiem orgāniem un nebija histopatoloģisku atražu.

Embriofetālā toksicitāte

Embriofetālās attīstības pētījumā septiņām grūsnām krabjēdājiem (*cynomolgus*) makaku mātītēm intravenozi tika ievadīta viena teprotumumaba deva (8,3 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC) vienu reizi nedēļā no 20. grūsnības dienas līdz grūsnības beigām. Abortu sastopamība bija lielāka ar teprotumumabu ārstētajā grupā (2 no 7 augļiem, 28,6 %), salīdzinot ar kontroles grupu (1/6, 16,7 %). Teprotumumabs izraisīja augļa augšanas samazināšanos grūsnības laikā, mazāku augļa izmēru un ķermeņa masu ķeizargrieziena laikā, mazāku placentas masu un izmēru, kā arī mazāku amnija šķidruma tilpumu. Katram ietekmētajam auglim tika novērotas vairākas ārējas un skeleta anomālijas, tai skaitā: izmainīta galvaskausa forma, tuvu novietotas acis, mikrognātija, izvirzīts un sašaurināts deguns, kā arī galvaskausa kaulu, krūšu kaulu, plaukstu un pēdu pamatnes kaulu un zobu pārkaulošanās anomālijas. Ar testa devu netika novērota nevēlama ietekme mātītei.

Pamatojoties uz teprotumumaba darbības mehānismu, kas ir IGF-1R signālu inhibīcija, teprotumumaba iedarbība var kaitēt auglim.

Toksicitāte dzīvnieku mazulim

Krabjēdājiem (*cynomolgus*) makaku mazulim (11–14 mēnešus veciem) 13 nedēļu ārstēšana ar teprotumumabu izraisīja kaulu masas (kaulu minerālvielu satura un blīvuma) samazināšanos, šaurākus kaulus ar plānāku apvalku, ko attiecināja uz samazinātu periostālu izplešanos, un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu ar dažām atgriezeniskuma pazīmēm pēc 13 nedēļu atvaseļošanās. Šīs atrades radās pie iedarbības, kas bija līdzīga iedarbībai pieaugušiem pacientiem, lietojot ieteikto klīnisko devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 20 (E432)
Trehalozes dihidrāts

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Liofilizēts pulveris neatvērtā flakonā

3 gadi

Sagatavots un atšķaidīts šķīdums infūzijām

Flakonā sagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 4 stundām istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C) vai līdz 48 stundām no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

Infūziju maisā atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 24 stundas no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, pēc tam 24 stundas istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana un atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos. Ja pirms ievadīšanas atšķaidītais šķīdums ir atdzesēts, pirms infūzijas tas jāpatur istabas temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml I klases caurspīdīga stikla flakons ar pelēku aizbāzni (ar *flurotec* pārklāts hlorbutils) un alumīnija aizvākojumu ar matētu, sarkanu noraujamu polipropilēna vāciņu.

Katra kastīte satur vienu flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti, TEPEZZA ir jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi.

Pēc sagatavošanas teprotumumabs ir gandrīz bezkrāsains vai viegli brūns, dzidrs vai opalescējošs šķīdums, kas nesatur svešķermeņu daļiņas. Pirms ievadīšanas sagatavotais šķīdums ir jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Ja tajā ir redzamas daļiņas vai ir mainījusies krāsa, flakons ir jāiznīcina. Informāciju par stabilitāti pēc sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Zāļu sagatavošana pirms ievadīšanas

1. solis: Aprēķiniet devu (mg) un nosakiet, cik daudz flakonu būs nepieciešams 10 vai 20 mg/kg devai, balstoties uz pacienta ķermeņa masu. Katrs flakons satur 500 mg teprotumumaba.

2. solis: Izmantojot atbilstošu aseptisku metodi, izšķīdiniet katra flakona saturu 10 ml ūdens injekcijām. Rīkojieties tā, lai šķīdinātāja plūsma nebūtu vērsta uz liofilizēto pulveri, kam ir piciņai līdzīgs izskats. Nekratiet, bet viegli pavirpiniet šķīdumu, pagriežot flakonu, līdz liofilizētais pulveris ir izšķīdis. Sagatavotā šķīduma kopējais tilpums ir 10,5 ml. Izvelciet 10,5 ml sagatavotā šķīduma, lai iegūtu 500 mg. Pēc sagatavošanas galīgā koncentrācija ir 47,6 mg/ml.

3. solis: Sagatavotais šķīdums pirms infūzijas ir tālāk jāatšķaida, izmantojot 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Lai sagatavotu atšķaidīto šķīdumu, izmantojiet 100 ml infūziju maisus, ja deva ir mazāka par 1 800 mg, un 250 ml infūziju maisus, ja deva ir 1 800 mg vai vairāk. Lai nodrošinātu konstantu tilpumu infūzijas maisā, ir jāizmanto sterila šļirce un adats, ar ko izvilkst aprēķināto tilpumu, kas ir vienāds ar sagatavotā šķīduma daudzumu, kas jāievieto infūzijas maisā. Izvilktais nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma tilpums ir jāiznīcina.

4. solis: izvelciet nepieciešamo sagatavotā šķīduma daudzumu no flakona(-iem), atbilstoši pacienta masai (kg) un pārnesiet uz intravenozās infūzijas maisu, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi apvēršot. Nekratiet. Ja pirms ievadīšanas atšķaidītais šķīdums ir atdzesēts, pirms infūzijas tas jāpatur istabas temperatūrā. Jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nav novērota nesaderība starp teprotumumabu un polietilēna (PE), polivinilhlorīda (PVH), poliuretāna (PUR) vai poliolefīna (PO) maisiem un intravenozas ievadīšanas komplektiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1941/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Dānija

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms TEPEZZA lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar nacionālo atbildīgo amatpersonu ir jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas modalitātēm un visiem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir:

- Informācijas sniegšana veselības aprūpes speciālistiem par dzirdes traucējumu un embriofetālās toksicitātes risku.
- Informācijas sniegšana pacientiem par dzirdes traucējumu risku un embriofetālo toksicitāti.

RAĪ ir jānodrošina, lai, katrā dalībvalstī, kurā TEPEZZA ir reģistrēts, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti to pacientu ārstēšanā, kuri tiks ārstēti ar TEPEZZA, ir pieejams šāds izglītojošais komplekts:

- Veselības aprūpes speciālista izglītojošais materiāls
- Pacienta informācijas paka

Veselības aprūpes speciālistu izglītojošais materiāls

- Zāļu apraksts
- Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata

• Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata

- Kas ir zināms par TEPEZZA drošumu, jo tā ir saistīta ar dzirdes traucējumiem un embriofetālo toksicitāti.
- Dzirdes traucējumu agrīno pazīmju un simptomu kontrole.
- Pirms tiek pieņemts lēmums par ārstēšanu ar TEPEZZA, ārstam ir jāapspriež ar pacientu šādi aspekti:
 - TEPEZZA var izraisīt dzirdes traucējumus, un detalizēta informācija par pazīmēm un simptomiem, kam pievērst uzmanību.
 - Prasība kontrolēt, vai nerodas dzirdes traucējumi, un atbilstoši risinājumi.
 - Pacientam ir pēc iespējas ātrāk jāvērtē pēc medicīniskas palīdzības, ja mainās viņa dzirde.
 - TEPEZZA var kaitēt nedzimušajam bērnam
 - Pacientēm, kuras apsver ārstēšanu ar TEPEZZA, ir jāinformē ārsts, ja viņām ir iestājusies grūtniecība.
 - Tas, cik svarīgi ir lietot atbilstošu kontracepciju ārstēšanas ar TEPEZZA laikā.
 - Pacientēm, kuras tiek ārstētas ar TEPEZZA, ir nekavējoties jāinformē ārsts, ja viņām ir iestājusies grūtniecība.
 - Veselības aprūpes speciālists nodrošinās pacientam pacienta rokasgrāmatu un lietošanas instrukciju.

Pacienta informācijas paka:

- Lietošanas instrukcija
- Pacienta rokasgrāmata
- **Pacienta rokasgrāmata:**
 - Dzirdes traucējumu riska, kā arī galveno pazīmju un simptomu apraksts.
 - Norādījumi, ko darīt, ja rodas dzirdes traucējumu pazīmes un simptomi.
 - Informācija par ārsta veiktu dzirdes vērtēšanu pirms ārstēšanas ar TEPEZZA, tās laikā un pēc tās.
 - Norādījumi vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja viņiem ir dzirdes traucējumi, vai pasliktinās esošie dzirdes traucējumi.
 - Informācija par risku un kaitējumu nedzimušajam bērnam.
 - Norādījumi pirms ārstēšanas ar TEPEZZA informēt ārstu, ja viņām ir iestājusies grūtniecība.
 - Norādījumi par atbilstošu kontracepciju ārstēšanas ar TEPEZZA laikā.
 - Norādījumi nekavējoties informēt ārstu, ja viņām iestājas grūtniecība ārstēšanas ar TEPEZZA laikā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPEZZA 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
teprotumumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 500 mg teprotumumaba.
Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 47,6 mg/ml teprotumumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 20 (E432), trehalozes dihidrāts.
Papildinformāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1941/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPEZZA 500 mg pulveris koncentrātam
teprotumumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 500 mg teprotumumaba.
Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 47,6 mg/ml teprotumumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 20 (E432), trehalozes dihidrāts.
Papildinformāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Informāciju par atšķaidīto zāļu uzglabāšanas laiku skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1941/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

TEPEZZA 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *teprotumumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TEPEZZA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TEPEZZA lietošanas
3. Kā lietot TEPEZZA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TEPEZZA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TEPEZZA un kādam nolūkam to lieto

TEPEZZA satur teprotumumabu, kas ir proteīna paveids (monoklonāla antivielas).

Šīs zāles paredzētas lietot pieaugušajiem vidēji smagas vai smagas vairogdziedzera izraisītas acu slimības (VAS) (Greivsa oftalmopātija) ārstēšanai

VAS ir autoimūna saslimšana, kad Jūsu imūnsistēma (ķermeņa dabīgā aizsargspēja) uzbrūk muskuļiem un taukiem ap acīm. Proteīns, ko sauc par IGF-1R, ir atrasts muskuļos un taukos ap acīm. Cilvēkiem ar VAS imūnsistēma aktivē IGF-1R, kas izraisa iekaisumu un tūsku, kas var novirzīt acis uz priekšu, izraisot acu izspiešanos. Tas var izraisīt arī redzes dubultošanos un smagos gadījumos var izraisīt neatgriezeniskus redzes bojājumus.

Aktīvā viela, ko satur TEPEZZA, teprotumumabs, bloķē IGF-1R proteīnu, kas pasargā imūnsistēmu no uzbrukuma muskuļiem un taukaudiem ap aci, kas palīdz samazināt tūsku, mazina spiedienu ap acīm un atvieglo slimības simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms TEPEZZA lietošanas

Nelietojiet TEPEZZA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret teprotumumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat grūtniece (skatīt punktu "Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija").

Neskaidrību gadījumā pirms TEPEZZA ievadīšanas vaicājiet ārstam vai medmāsai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms TEPEZZA lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir bijušas dzirdes problēmas anamnēzē vai lietojat dzirdes aparātus;

- Jums ir jutība pret skaļiem trokšņiem;
- Jums ir cukura diabēts vai prediabēts;
- Jums ir iekaisīga zarnu slimība;
- esat grūtniece vai plānojat grūtniecību;
- Jūs smēķējat;
- Jums kādreiz ir bijis paaugstināts asinsspiediens.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums jāpārtrauc smēķēšana, un ārstam, iespējams, vajadzēs kontrolēt Jūsu asinsspiedienu pirms ārstēšanas un tās laikā.

Jūsu ārsts izskaidros TEPEZZA lietošanas ieguvumus un riskus un izsniegs Jums "Pacienta rokasgrāmatu", lai palīdzētu saprast dzirdes traucējumu attīstības risku un nepieciešamību terapijas laikā lietot efektīvu kontracepciju.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Jūs tiksiet novērots infūzijas laikā un 90 minūtes pēc tās, lai pārbaudītu, vai Jums neattīstās reakcijas pēc infūzijas. Pastāstiet savam ārstam vai medmāsei, ja Jums attīstās ar infūziju saistītas reakcijas, it īpaši, ja tas notiek novērošanas periodā. Ar infūziju saistīto reakciju simptomi ir uzskaitīti 4. punktā "Iespējamās blakusparādības".

Augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)

TEPEZZA var izraisīt cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs, it īpaši, ja Jums ir cukura diabēts vai prediabēts (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Jūsu ārsts vai medmāsa pārbaudīs Jūsu cukura līmeni asinīs pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās pabeigšanas. Ja Jūsu cukura līmenis asinīs netiek labi kontrolēts ar pašreizējām cukura diabēta zālēm, konsultējieties ar ārstu. Pirms ārstēšanas ar TEPEZZA uzsākšanas ir svarīgi pārliecināties, ka cukura līmenis asinīs tiek pareizi kontrolēts.

Dzirdes problēmas

TEPEZZA var izraisīt dzirdes traucējumus, tajā skaitā, smagu dzirdes zudumu, kas var būt paliekošs. Dzirdes traucējumu simptomi ir uzskaitīti 4. punktā "Iespējamās blakusparādības". Ja Jums jau ir dzirdes problēmas, ārstēšanas laikā vai pēc tās simptomi var pasliktināties. Sazinieties ar ārstu pēc iespējas ātrāk, ja pamanāt jebkādas dzirdes izmaiņas.

Jums jāizvairās no skaļiem trokšņiem ārstēšanas laikā. Jūsu dzirde tiks kontrolēta, veicot dzirdes testu pirms ārstēšanas sākuma, ārstēšanas laikā un pēc tās pabeigšanas.

Jūsu ārsts izlems, ja būs nepieciešami jebkādi papildu dzirdes testi un kontrolēs Jūsu dzirdi līdz 6 mēnešiem pēc terapijas pabeigšanas. Ja Jums rodas dzirdes zudums, kas prasa medicīnisku ārstēšanu, ieteikmē Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus vai pasliktinās, ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar TEPEZZA.

Iekaisīga zarnu slimība

TEPEZZA var pasliktināt esošo iekaisīgu zarnu slimību (IZS); resnās zarnas un taisnās zarnas iekaisumu, tai skaitā, čūlaino kolītu un Krona slimību. Ja ārstēšanas laikā pamanāt IZS uzliesmojumu (skatīt 4. punktu), pastāstiet savam ārstam vai pēc iespējas ātrāk meklējiet medicīnisku palīdzību.

Bērni un pusaudži

TEPEZZA nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem. Šo zāļu drošums un ieguvums nav noteikts šajā pacientu populācijā,

Citas zāles un TEPEZZA

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ietver zāles, ko var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zāles.

Ir svarīgi pastāstīt savam ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas var ietekmēt dzirdi, piemēram:

- noteiktas antibiotikas (piemēram, amonoglikozīdi vai vankomicīns),
- platīnu saturošās zāles vēža ārstēšanai,
- urīndzenoši līdzekļi (cīlpas diurētiķi) liekā šķidruma izvadīšanai no organisma.

Šo zāļu lietošana kopā ar TEPEZZA var paaugstināt dzirdes traucējumu rašanās risku.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Grūtniecība

Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece. TEPEZZA var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Kontracepcija

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā ar TEPEZZA un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas jālieto atbilstoša kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā, tāpēc nav zināms risks ar krūti barotam bērnam. Ja plānojat barot bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšanas laikā ar TEPEZZA Jums var būt nogurums vai galvassāpes. Tas var pasliktināt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums ir šie simptomi.

TEPEZZA satur polisorbātu

Šīs zāles satur 1,05 mg polisorbāta 20 katrā 10,5 ml tilpumā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot TEPEZZA

Šīs zāles tiek ievadītas veselības aprūpes iestādē veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Jūs saņemsiet astoņas infūzijas ik pēc trīs nedēļām. TEPEZZA deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

Ārsts vai medmāsa Jums ievadīs zāles intravenozas infūzijas veidā (pilienu infūzija vēnā). Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo infūzijas ilgumu.

Ja tiek ievadīts pārāk daudz TEPEZZA

TEPEZZA ievada veselības aprūpes speciālisti, un ir maz ticams, ka Jums tiks ievadīts pārāk daudz zāļu. Ja tā notiks, ārsts uzraudzīs, vai Jums nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un vajadzības gadījumā ārstēs šos simptomus.

Ja TEPEZZA deva ir izlaista

Ja izlaidiet devu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu ieteikumu un organizētu citu vizīti TEPEZZA saņemšanai. Jūsu ārsts izlems, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja pārtraucat ārstēšanu ar TEPEZZA

Nepārtrauciet ārstēšanu ar TEPEZZA, ja vien neesat to pārrunājis ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties ziņojiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jums infūzijas laikā vai pēc tās rodas tālāk norādītie simptomi.

Ar infūziju saistītas reakcijas (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Jums var rasties tādi simptomi kā:

- grūtības elpot vai sāpes krūšu kurvī,
- ādas apsārtums vai pietvīkums vai izsitumi,
- drebuļi vai trīce,
- slikta dūša vai vemšana,
- reibonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- samaņas zudums.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Ļoti augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)

TEPEZZA var izraisīt nekontrolētu augstu cukura līmeni asinīs, jo īpaši ja Jums jau ir cukura diabēts vai prediabēts. Nekavējoties pastāstiet ārstam, medmāsai vai dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības nodaļu, ja novērojat ļoti augsta cukura līmeņa asinīs pazīmes, tai skaitā:

- diabētiskā ketoacidoze (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem) - potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis cilvēkiem ar cukura diabētu, kad insulīna trūkums asinīs izraisa cukura līmeņa un ketonu līmeņa paaugstināšanos asinīs. Agrīnie simptomi ir ļoti stipras slāpes un biežāka urinācija. Jums var būt tādi simptomi kā slikta dūša, vemšana, noguruma vai apjukuma sajūta, sāpes vēderā, ātrāka vai dziļāka elpošana un elpa ar augļu aromātu;
- hiperosmolārs hiperglikēmisks stāvoklis (nav zināms, nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) - tas ir nopietns stāvoklis, kas rodas, kad cukura līmenis asinīs kļūst ārkārtīgi augsts vairāku dienu vai nedēļu laikā, izraisot smagu dehidratāciju un apjukumu.

Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Dzirdes problēmas

Jums var rasties tādi simptomi kā:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- aizkrišu ausu vai spiediena sajūta ausī (diskomforts ausī);
- daļējs vai pilnīgs dzirdes zudums;
- troksnis vai dūkšana ausīs (tinnīts);
- sava balss skan skaļāk, nekā parasti;
- apslāpēta dzirde

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- bungādiņas bojājums;
- paaugstināta jutība pret specifiskām skaņām.

Iekaisīgas zarnu slimības simptomu pasliktināšanās (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Simptomi var ietvert palielinātu šķidras vēdera izejas skaitu ar sāpēm vai krampjiem vēderā vai asinīm izkārnījumos.

Vairāk informācijas skatīt arī 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Citas blakusparādības:

Lielākā daļa no tālāk minētajām blakusparādībām ir vieglas vai vidēji smagas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- muskuļu krampji;
- caureja;
- matu zudums;
- ļoti liela noguruma vai enerģijas trūkuma sajūta;
- slikta dūša;
- galvassāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sausa āda;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- COVID-19;
- augsts asinsspiediens;
- ķermeņa masas zudums;
- cukura diabēts;
- nagu plaisāšana, lūšana vai atdalīšanās no gultnes;
- uzacu vai skropstu izkrišana;
- prediabēts;
- nagu krāsas maiņa;
- vienas vai vairāku menstruāciju trūkums;
- neregulāras menstruācijas;
- smagas menstruācijas;
- vieglākas menstruācijas;
- sāpes vai krampji menstruāciju laikā.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- izaudzis nags;

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TEPEZZA

TEPEZZA uzglabās slimnīcas vai klīnikas veselības aprūpes speciālisti.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un flakona marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni:

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TEPEZZA satur

- Aktīvā viela ir teprotumumabs.
- Katrs flakons satur 500 mg teprotumumaba.

Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 20 (E432) un trehalozes dihidrāts. Skatīt 2. punktu “TEPEZZA satur polisorbātu”.

TEPEZZA ārējais izskats un iepakojums

TEPEZZA ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas tiek piegādāts stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un satur 500 mg of teprotumumaba. Tas ir balts vai gandrīz balts pulveris, kas tiek piegādāts vienas devas flakonā. Katrs iepakojums satur vienu flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Ražotājs

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road,

Dun Laoghaire

Dublin

A96 F2A8

Īrija

Ražotājs
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Devas un lietošanas veids

Lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti, TEPEZZA ir jā sagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi.

Zāļu sagatavošana pirms ievadīšanas

1. solis: Aprēķiniet devu (mg) un nosakiet, cik daudz flakonu būs nepieciešams 10 vai 20 mg/kg devai, balstoties uz pacienta ķermeņa masu. Katrs TEPEZZA flakons satur 500 mg teprotumumaba.

2. solis: Izmantojot atbilstošu aseptisku metodi, izšķīdiniet katra flakona saturu 10 ml ūdens injekcijām. Rīkojieties tā, lai šķīdinātāja plūsma nebūtu vērsta uz liofilizēto pulveri, kam ir piciņai līdzīgs izskats. Nekratiet, bet viegli pavirpiniet šķīdumu, pagriežot flakonu, līdz liofilizētais pulveris ir izšķīdis. Sagatavotā šķīduma kopējais tilpums ir 10,5 ml. Izvelciet 10,5 ml sagatavotā šķīduma, lai iegūtu 500 mg. Pēc sagatavošanas galīgā koncentrācija ir 47,6 mg/ml.

3. solis: Sagatavotais šķīdums pirms infūzijas ir tālāk jāatšķaida, izmantojot 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Lai sagatavotu atšķaidīto šķīdumu, izmantojiet 100 ml infūziju maisus, ja deva ir mazāka par 1 800 mg, un 250 ml infūziju maisus, ja deva ir 1 800 mg vai lielāka. Lai nodrošinātu konstantu tilpumu infūzijas maisā, ir jāizmanto sterila šļirce un adats, ar ko izvilkt aprēķināto tilpumu, kas atbilst infūzijas maisā ievadāmajam sagatavotā šķīduma daudzumam. Izvilktais nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma tilpums ir jāzīnīcina.

4. solis: izvelciet nepieciešamo sagatavotā šķīduma daudzumu no flakona(-iem), atbilstoši pacienta masai (kg) un pārnesiet uz intravenozās infūzijas maisu, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi apvēršot. Nekratiet. Ja pirms ievadīšanas atšķaidītais šķīdums ir atdzišēts, pirms infūzijas tas jāpatur istabas temperatūrā. Jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti.

Nav novērota nesaderība starp teprotumumabu un polietilēna (PE), polivinilhlorīda (PVH), poliuretāna (PUR) vai poliolefīna (PO) maisiem un intravenozas ievadīšanas komplektiem.

Sagatavotā šķīduma izskats

Pēc sagatavošanas TEPEZZA ir gandrīz bezkrāsains vai viegli brūns, dzidrs vai opalescējošs šķīdums, kas nesatur svešķermeņu daļiņas. Pirms ievadīšanas sagatavotais šķīdums ir jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Ja tajā ir redzamas daļiņas vai ir mainījusies krāsa, flakons ir jāiznīcina.

Sagatavotā un atšķaidītā šķīduma infūzijām uzglabāšana

Flakonā sagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 4 stundām istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C) vai līdz 48 stundām no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

Infūziju maisā atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, pēc tam 24 stundas istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana un atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos. Ja pirms ievadīšanas atšķaidītais šķīdums ir atdzesēts, pirms infūzijas tas jāpatur istabas temperatūrā.

Lietošanas veids

- Šīs zāles jāievada intravenozas infūzijas veidā. Tās nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.
- Pirms infūzijas:
 - pulveris jāpagatavo ar ūdeni injekcijām;
 - sagatavotais šķīdums tālāk jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu infūzijām.
- TEPEZZA nedrīkst ievadīt kopā ar citām zālēm, izmantojot to pašu infūzijas sistēmu.
- Pirmajās 2 infūzijās atšķaidītais šķīdums jāievada intravenozi vismaz 90 minūšu laikā. Ja panesamība ir laba, turpmāko infūziju minimālo laiku var samazināt līdz 60 minūtēm.
- Ja 60 minūšu infūzija netiek labi panesta, turpmāko infūziju minimālajam laikam jāpaliek 90 minūtēm, infūzijas ātrums jāsamazina, kā arī turpmākajām infūzijām ieteicams veikt premedikāciju.

Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.