

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TEPEZZA 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 500 mg ta' teprotumumab. Teprotumumab huwa antikorp monoklonali IgG1 kompletament uman prodott fiċ-ċelluli tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Is-soluzzjoni rikostitwita fiha 47.6 mg/mL (500 mg / 10.5 mL) ta' teprotumumab.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 1.05 mg ta' polysorbate 20 f'kull 10.5 mL ta' volum rikostitwit.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat)

Trab lajofilizzat abjad għal off-white.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TEPEZZA huwa indikat f'adulti għat-trattament ta' mard tal-għajnejn ikkawżat mit-tirojde (TED, *thyroid eye disease*) moderat sa sever.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'dan il-prodott mediċinali jrid jinbada minn tabib b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' mard tal-għajnejn ikkawżat mit-tirojde, u jkun immonitorjat minnu. Għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa u taħt is-superviżjoni ta' tabib b'aċċess għal appoġġ mediku xieraq biex jimmaniġġja reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

Pożoloġija

Id-dożaġġ huwa bbażat fuq il-piż attwali tal-ġisem tal-pazjent. Id-doża rakkomandata hija 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem għad-doża inizjali segwita minn 20 mg/kg tal-piż tal-ġisem għal 7 doži addizzjonali mogħtija darba kull tliet ġimgħat bħala infużjoni ġol-vini.

Għall-ewwel żewġ infużjonijiet, is-soluzzjoni dilwita tingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq mill-inqas 90 minuta. Jekk din tkun ittollerata tajjeb, l-infużjonijiet 3 sa 8 jistgħu jingħataw fuq 60 minuta kull tliet ġimgħat (ara Metodu ta' kif għandu jingħata). Ir-rispons kliniku huwa mistenni ma' 8 doži tat-trattament. M'għandhomx jingħataw doži addizzjonali jekk ma jinkisibx rispons b'dan il-kors.

Medikazzjoni minn qabel rakkomandata

Għal pazjenti li jesperjenzaw reazzjonijiet immedjati ta' sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni matul l-ewwel żewġ infużjonijiet ta' teprotumumab, medikazzjoni minn qabel b'antiistamina, mediċina kontra d-deni, prodotti kortikosterjodi u/jew l-ghoti tal-infużjonijiet sussegwenti kollha b'rata tal-infużjoni aktar bil-mod huma rakkomandatati (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meqjus neċessarju f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Indeboliment tal-kliwi mhuwiex ġeneralment mistenni li kollu xi impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' antikorpi monoklonali. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meqjus neċessarju f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment tal-fwied mhuwiex ġeneralment mistenni li kollu xi impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' antikorpi monoklonali. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meqjus neċessarju f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Teprotumumab m'għandux jintuża fit-tfal mit-twelid sal-adolexxenza qabel mat-tkabbir ikun komplet minhabba tħassib dwar is-sigurtà relatat ma' tnaqqis potenzjali fil-massa tal-ġhadam u tnaqqis fiż-żidiet fil-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 5.3).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' teprotumumab fl-adolexxenti li t-tkabbir tagħhom huwa komplet sa inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini. M'għandux jingħata bħala push jew bolus ġol-vini.
- Qabel l-infużjoni:
 - it-trab irid jiġi rikostitwit bl-ilma għall-injezzjoni.
 - Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi dilwita aktar f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).
- TEPEZZA m'għandux jingħata ma' prodotti mediċinali oħra mill-istess linja tal-infużjoni.
- Għall-ewwel żewġ infużjonijiet, is-soluzzjoni dilwita trid tingħata ġol-vini fuq mill-inqas 90 minuta. Jekk tkun ittollerata tajjeb, il-hin minimu għal infużjonijiet sussegwenti jista' jtnaqqas għal 60 minuta.
- Jekk l-infużjoni fuq 60 minuta ma tkunx ittollerata tajjeb, il-hin minimu għal infużjonijiet sussegwenti għandu jibqa' ta' 90 minuta, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas u hija rakkomandata medikazzjoni minn qabel għal infużjonijiet sussegwenti.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Teprotumumab jista' jikkawża reazzjonijiet għall-infużjoni. Reazzjonijiet għall-infużjoni ġew irrappurtati f'madwar 4% tal-pazjenti trattati b'teprotumumab (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet għall-infużjoni jistgħu jsejnhu waqt kwalunkwe waħda mill-infużjonijiet jew fi żmien 90 minuta wara infużjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib matul l-infużjoni u għal 90 minuta wara t-tlestija tal-infużjoni.

Wara l-perjodu ta' monitoraġġ, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk isejnhu s-sintomi tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, inklużi pressjoni għolja temporanja, li jhossu s-sħana, takikardija, dispnea, uġiġh ta' ras, uġiġh addominali, uġiġh muskolari, palpitazzjonijiet, raxx, allucinazzjonijiet tattili, paralizi waqt l-irqad, kongestjoni fl-immieher, urtikarja, jew dijarea.

Abbażi tas-severità tar-reazzjoni relatata mal-infużjoni, l-infużjoni għandha tiġi interrotta jew titwaqqaf, u għandu jinbeda mmaniġġjar mediku xieraq. F'pazjenti li jesperjenzaw reazzjoni għall-infużjoni, għandha tiġi kkunsidrata l-medikazzjoni minn qabel b'antiistamina, mediċina kontra d-deni, kortikosterjode u/jew l-ġoti tal-infużjonijiet sussegwenti kollha b'rata tal-infużjoni aktar bil-mod.

Indeboliment tas-smiġh

Teprotumumab jista' jikkawża indeboliment tas-smiġh sever inkluż telf ta' smiġh, li f'xi każijiet jista' jkun permanenti. Ġew osservati avvenimenti assoċjati ma' indeboliment tas-smiġh inklużi telf ta' smiġh (irrappurtat bħala nuqqas ta' smiġh, ipoakużi newrosensorja, nuqqas ta' smiġh unilaterali, disfunzjoni tat-tromba ta' ewstakju, patulous tat-tromba ta' ewstakju, iperakużi, ipoakużi, awtofonija u tinnitus u disturb tal-membrana timpanika) fil-provi kliniċi (13.8%) u fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq b'teprotumumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw sintomi ta' tibdil fis-smiġh fil-pront lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom.

Għal pazjenti b'indeboliment tas-smiġh eżistenti minn qabel, is-sintomi tal-indeboliment tas-smiġh jistgħu jmorru għall-agħar waqt jew wara t-tlestija tat-trattament b'teprotumumab. Għandhom jiġu kkunsidrati l-benefiċċji u r-riskji tat-trattament f'dawn il-pazjenti.

Is-smiġh tal-pazjent għandu jiġi vvalutat bl-użu ta' awdometrija qabel ma jinbeda t-trattament (l-ewwel infużjoni), waqt it-trattament (fi żmien it-tielet jew ir-raba' infużjoni) u wara li jitlesta t-trattament b'teprotumumab. Jekk pazjent jesperjenza tibdil suġġettiv fis-smiġh waqt it-trattament, huma rakkomandati valutazzjonijiet awdometriċi addizzjonali, kif ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu mmonitorjati għal bidliet fis-smiġh għal 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament. Jista' jkun meħtieġ segwitu fit-tul għall-pazjenti li jiżviluppaw bidliet fis-smiġh, fid-diskrezzjoni tat-tabib kuranti.

Għandu jiġi kkunsidrat sew li jitwaqqaf teprotumumab f'pazjenti li jesperjenzaw telf ta' smiġh li jeħtieġ intervent, jillimita l-kapaċità tagħhom għall-kura personali, jew li jitqies bħala serju.

Terapiji fl-istess hin

Hemm bżonn ta' kawtela meta teprotumumab jingħata lil pazjenti li jkunu qed jirċievu fl-istess hin terapiji magħrufa li jikkawżaw l-ototossicità (eż. aminoglycosides, vancomycin, prodotti mediċinali kimoterapewtiċi li fihom il-platinu, diuretici loop) minhabba fir-riskju potenzjali ta' effetti addittivi fuq l-indeboliment tas-smiġh.

Ma giet identifikata l-ebda interazzjoni bejn teprotumumab u prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw spażmi fil-muskoli (eż. mediċini kontra t-tirojde, fluoroquinolones, statins) (ara sezzjoni 4.5).

Iperglicemija

Iperglicemija tista' ssehh f'pazjenti ttrattati b'teprotumumab. Avvenimenti assoċjati ma' iperglicemija jinkludu zieda ta' glucose fid-demm, dijabete mellitus, indeboliment fit-tolleranza għall-glucose u zieda fl-emogloblina glikosilata. Fi provi kliniċi double-blind dwar TED, 13.2% tal-pazjenti (80% minnhom kellhom predijabete eżistenti minn qabel jew dijabete mellitus eżistenti minn qabel) esperjenzaw iperglicemija jew avvenimenti assoċjati ma' iperglicemija. Pazjent wiehed żviluppa ketoacidożi dijabetika. Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet ta' stat iperglicemiku iperosmolari ġew osservati wkoll f'pazjenti bi predijabete u dijabete (ara sezzjoni 4.8).

L-iperghlicemija u avvenimenti relatati għandhom jiġu mmaniġġjati bi prodotti mediċinali għall-kontroll glicemiku, jekk ikun meħtieġ. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal zieda tal-glukożju fid-demm u sintomi ta' iperglicemija qabel l-infużjoni u jridu jiġu mmonitorjati waqt it-trattament b'teprotumumab. Il-pazjenti b'iperghlicemija jew dijabete eżistenti minn qabel iridu jkunu taħt kontroll glicemiku xieraq qabel u waqt li jkunu qed jirċievu teprotumumab (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li jiġi mmonitorjat il-glukożju fid-demm għal 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament b'teprotumumab.

Aggravament ta' mard infjammatorju tal-imsaren (IBD, *inflammatory bowel disease*) eżistenti minn qabel

Teprotumumab jista' jikkawża aggravament ta' mard infjammatorju tal-imsaren (IBD) eżistenti minn qabel. Pazjenti b'IBD għandhom jiġu mmonitorjati għal zieda fl-intensità tal-mard. Jekk ikun issuspettat aggravament tal-IBD, għandu jitqies it-twaqqif tat-trattament. Pazjenti b'mard infjammatorju tal-imsaren eżistenti minn qabel ġew ewkluzi minn studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u għal mill-inqas 6 xhur, wara l-aħħar għoti ta' teprotumumab (ara sezzjoni 4.6).

Prekawzjonijiet addizzjonali għall-użu

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jwaqqfu t-tipjip u jevitaw hsejjes ta' intensità għolja waqt it-trattament b'teprotumumab. Barra minn hekk, il-pressjoni tad-demm għandha tiġi kkontrollata b'mod xieraq qabel u wara li jirċievu teprotumumab.

Materjal edukattiv

It-tobba kollha li jkun beħsiebhom jordnaw TEPEZZA għandhom jiżguraw li jkunu rċevew u huma familjari mal-materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa. It-tobba għandhom jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji ta' dan il-prodott mediċinali mal-pazjent u jipprovduhom il-gwida għall-pazjent. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jesperjenzaw xi sinjali jew sintomi ta' indeboliment tas-smiġh waqt it-terapija. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għandhom jikkuntattjaw lit-tabib kuranti tagħhom immedjatament jekk joħorġu tqal.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 1.05 mg ta' polysorbate 20 f'kull 10.5 mL ta' volum rikostitwit. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Ladarba teprotumumab jitneħħa miċ-ċirkolazzjoni permezz ta' kataboliżmu proteolitiku, mhi mistennija l-ebda interazzjoni metabolika ma' prodotti mediċinali ohra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv (metodi li jirriżultaw f'rati ta' tqala ta' inqas minn 1%) qabel il-bidu, waqt it-trattament u għal 6 xhur wara l-aħħar għoti ta' teprotumumab.

Tqala

M'hemm l-ebda *data* adegwata mill-użu ta' teprotumumab f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3).

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni li jinibixxi r-riċettur tal-fattur tat-tkabbir-1 li jixbaħ l-insulina (IGF-1R, *insulin like growth factor-1*) u l-effetti teratoġeniċi osservati fi studji dwar l-iżvilupp fl-annimali, teprotumumab jista' jikkawża malformazzjonijiet kongenitali bħal dewmien fit-tkabbir tal-fetu u anomaliji tal-iżvilupp meta jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, TEPEZZA m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk pazjenta tohroġ tqila waqt li qed tiegħu TEPEZZA, għandha titwaqqaf it-terapija, u l-pazjenta għandha tiġi avzata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk teprotumumab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Teprotumumab ikkawża effett tossiku fuq l-iżvilupp fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, bħala miżura ta' prekawzjoni, teprotumumab m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Ma sarux studji biex jiġi evalwat l-effett ta' teprotumumab fuq il-fertilità fil-bniedem. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Fost partecipanti nisa li jistgħu joħorġu tqal, disturbi menstruwal, (Amenorrea, Dismenorrea, Fsada mestruwali severa, Ipomenorrea, Mestrwazzjoni irregolari) ġew irrappurtati waqt provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

TEPEZZA ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għeja u wġigh ta' ras ġew irrappurtati bl-użu ta' teprotumumab (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni huma spażmi fil-muskoli (27.6%), dijarea (14.5%), alopecja (13.2%), iperglicemija (13.2%), għeja (12.5%), nawsja (10.5%) u uġiġħ ta' ras (10.5%).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar importanti li ġew irrapportati huma ketoacidożi diabetika (0.7%), nuqqas ta' smiġħ konduttivi (0.7%), nuqqas ta' smiġħ (1.3%), nuqqas ta' smiġħ unilaterali (0.7%), dijarea (0.7%), reazzjoni relatata mal-infużjoni (0.7%), dijabete mellitus (2.6%), u mard infjammatorju tal-imsaren (0.7%) (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati f'provi kliniċi u miksuba minn rappurtar spontanju huma elenkati hawn taht fit-Tabella 1. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq 4 studji kkontrollati bil-placebo b'285 pazjent (teprotumumab = 152 pazjent; placebo = 133 pazjent). Il-pazjenti kienu esposti għal teprotumumab għal medjan ta' 148 jum. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi tal-kawżi kollha, fejn proporzjon tal-avvenimenti għal reazzjoni avversa jista' jkollu kawżi oħra minbarra l-prodott mediċinali, bħall-marda, trattamenti oħra jew kawżi mhux relatati.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi fil-MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi fil-MedDRA	Komuni hafna ($> 1/10$)	Komuni ($> 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($> 1/1\,000$ sa $< 1/100$)	Rari ($> 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$)	Mhux magħruf/ma tistax tittiehed stima mid- <i>data</i> disponibbli
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		COVID-19			
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Dijabete mellitus ¹ , Iperglicemija ¹ , Żieda ta' glucose fid-demm ¹ , Żieda fl-emoglobina glikosilata ¹ , Indeboliment fit-tolleranza għall-glucose ¹	Ketoacidożi diabetika ¹		Stat iperglicemiku iperosmolar ^{1,2}
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Disġewżja			

Sistema tal-klassifika tal-organi fil-MedDRA	Komuni hafna (> 1/10)	Komuni (> 1/100 sa < 1/10)	Mhux komuni (> 1/1 000 sa < 1/100)	Rari (> 1/10 000 sa < 1/1 000)	Mhux maghruf/ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigh, Ipoakuži, Ipoakuži newrosensorja, Awtofonija, Disfunzjoni tat-tromba ta' ewstakju, Patulous tat-tromba ta' ewstakju, Skumdità fil-widnejn, Tinnitus	Nuqqas ta' smigh konduttiv, Nuqqas ta' smigh unilaterali, Iperakuži, Disturb tal-membrana timpanika		
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Nawjsja		Mard infjammatorju tal-imsaren ¹		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja	Ġilda xotta, Disturb fil-baži tad-dwiefer, Tibdil fil-kulur tad-dwiefer, Onikoklaži, Madaroži	Difer li jikber ġol-laħam		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Spažmi fil-muskoli				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Amenorrea, Ipomenorrea, Dismenorrea, Mestrwazzjoni irregolari, Fsada mestrwali qawwija			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja				
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż			
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni relatata mal-infużjoni ¹			

¹ Ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula hawn taht

² Osservat fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq – il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġew osservati fi 3.9% tal-pazjenti ttrattati b'teprotumumab u kollha kienu ta' intensità hafifa jew moderata u temporanji u kienu mmanigġjati b'suċċess b'antiistamini u/jew kortikosteroidi, jekk meħtieġ. Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għall-azzjoni li trid tittiehed f'każ ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

Indeboliment tas-smigh

Fi studji kliniċi, l-indeboliment tas-smigh jinkludi telf ta' smigh [ipoakużi (5.3%), tinnitus (3.3%), nuqqas ta' smigh (1.3%), ipoakużi newrosensorja (1.3%) u nuqqas ta' smigh unilaterali (0.7%), disfunzjoni tat-tromba ta' ewstakju (1.3%), patulous tat-tromba ta' ewstakju (1.3%), awtofonija (1.3%), iperakużi (0.7%) u disturb tal-membrana timpanika (0.7%)]. Pazjent wiehed (0.7%) b'indeboliment tas-smigh eżistenti minn qabel irrapporta avveniment ta' iperakużi newrosensorja, li wassal għat-twaqqif ta' teprotumumab. Barra minn hekk, pazjent wiehed (0.7%) b'indeboliment tas-smigh eżistenti minn qabel irrapporta avveniment serju ta' nuqqas ta' smigh konduttiv, li rriżulta wkoll fit-twaqqif ta' teprotumumab. Għall-immaniġġjar kliniku tal-indeboliment tas-smigh, ara sezzjoni 4.4.

Iperglicemija

Fi studji kliniċi, iperglicemija (5.3%) u avvenimenti assoċjati mal-iperglicemija inklużi zieda ta' glucose fid-demm (3.3%), dijabete mellitus (2.6%), indeboliment fit-tolleranza għall-glucose (1.3%), zieda fl-emogloblina glikosilata (2.0%) kienu ħfief jew moderati fis-severità u mmanigġjati kif meħtieġ bi trattamenti użati għall-kontroll glicemiku. Avveniment wiehed ta' ketoacidożi diabetika (0.7%) ġie rrappurtata fi studji kliniċi għal pazjent li rċieva doża waħda ta' teprotumumab. Kienu rrappurtati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' stat iperglicemiku iperosmolari. L-avvenimenti ta' dijabete mellitus, ketoacidożi diabetika, u stat iperglicemiku iperosmolari kollha seħħew f'pazjenti b'dijabete eżistenti minn qabel jew predijabete eżistenti minn qabel, u komorbiditajiet oħra. Il-pazjenti b'dijabete jew predijabete fil-linja bażi jistgħu jesperjenzaw zieda fl-eskursjoni iperglicemika, peress li r-riċetturi tal-insulina u tal-IGF-1 huma omologi u għandhom l-istess mogħdijiet ta' sinjalazzjoni 'l isfel. Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar ta' iperglicemija huma pprovduti fis-sezzjoni 4.4.

Mard infjammatorju tal-imsaren (IBD)

Fi studju TED01RV, parteċipant ittrattat b'teprotumumab, li kellu IBD eżistenti minn qabel, esperjenza dijarea severa. Din ir-reazzjonijiet avversi serja (0.7%) wasslet għat-twaqqif tat-trattament, ara sezzjoni 4.4.

Alopeċja u madarożi

Fi studji kliniċi, 13.2% tal-pazjenti ttrattati b'teprotumumab esperjenzaw alopeċja, u 2.0% esperjenzaw madarożi. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu ħfief. Il-pazjenti jista' jkollhom telf ta' xagħar mhux solvut wara li jlestu t-trattament b'teprotumumab.

Spazmi fil-muskoli

Fi studji kliniċi, spazmi fil-muskoli kienu l-avvenimenti avversi rrappurtati bl-aktar mod komuni, li seħħew f'27.6% tal-pazjenti. Uħud minn dawn l-avvenimenti żviluppaw aktar minn 4 xhur wara l-aħħar infużjoni u damu aktar minn 3 xhur. Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ħfief, temporanji, awtolimitanti u setgħu jiġu mmanigġjati mingħajr il-bżonn ta' interruzzjoni tat-trattament b'teprotumumab.

Onikoklażi

Fi studji kliniċi, onikoklażi ġiet irrapportata fi 2.0% tal-pazjenti u whud minn dawn l-avvenimenti damu aktar minn 3 xhur.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' teprotumumab. It-trattament jikkonsisti fit-twaqqif tal-prodott mediċinali u terapija ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG13

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' teprotumumab f'pazjenti b'TED ma ġiex ikkaratterizzat għalkollox. Teprotumumab jorbot ma' IGF-1R u jimblokka l-attivazzjoni u s-sinjalazzjoni tiegħu.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' teprotumumab ġew ivvalutati f'287 pazjent b'mard tal-ġhajnejn ikkawżat mit-tirojde f'erba' studji kliniċi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bil-placebo (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J u HZNP-TEP-403).

Fl-istudji kollha, il-pazjenti rċevew teprotumumab mogħti bħala infużjoni ġol-vini inizjali ta' 10 mg/kg segwit minn infużjonijiet ta' 20 mg/kg kull 3 ġimgħat għal total ta' 8 infużjonijiet.

Il-pazjenti kellhom ikunu eutirojde jew kellu jkollhom livelli tat-thyroxine jew tat-triiodothyronine hieles ta' inqas minn 50% fuq jew taħt il-limiti tan-normal. Ġew esklużi pazjenti b'newropatija ottika.

Pazjenti li rċevew terapiji immunosoppressivi (inkluż rituximab, tocilizumab, jew kwalunkwe sustanza immunosoppressiva mhux steroidi oħra fi żmien 3 xhur qabel l-iskrinjar), kif ukoll dawk li kienu użaw steroidi orali jew ġol-vini fi żmien 4 ġimgħat qabel l-iskrinjar, ma kinux permessi fl-istudji. Barra minn hekk, pazjenti li kienu għaddew minn irradjazzjoni orbitali jew minn xi trattament kirurġiku għall-mard tal-ġhajnejn ikkawżat mit-tirojde kienu esklużi wkoll.

Mard tal-ġhajnejn ikkawżat mit-tirojde attiv

L-istudji TED01RV, OPTIC, u OPTIC-J irreġistraw 225 pazjent ta' 18-il sena jew aktar b'mard tal-ġhajnejn ikkawżat mit-tirojde attiv (111 randomizzati għal teprotumumab, u 114 għal placebo).

Pazjenti b'mard tal-ġhajnejn ikkawżat mit-tirojde attiv kellhom żmien medju mid-dijanjożi ta' TED ta' 5.74 xhur, proptożi medja għall-ġhajn studjata ta' 22.52 mm, u punteġġ tal-attività klinika CAS medju għall-ġhajn studjata ta' 5.0.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju tal-istudji TED01RV, OPTIC u OPTIC-J kienu: età medjana 52.0 sena (firxa: 20 sa 79); 14.2% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar; 72.4% kienu nisa; 76.0% ma kinux ipejpu.

Il-punt tat-tmiem primarju fl-istudju ta' fażi II TED01RV kien ir-rata tar-rispondenti ġenerali, iddefinita bħala l-perċentwal tal-partecipanti bi tnaqqis ta' ≥ 2 punti fis-CAS u tnaqqis ta' ≥ 2 mm fil-kejl tal-proptożi mil-linja bażi fl-ġhajn studjata, sakemm ma kienx hemm deterjorament korrispondenti (żieda ta' ≥ 2 punti fis-CAS jew żieda ta' ≥ 2 mm fil-proptożi fl-ġhajn mhux ittrattata) f'ġimgħa 24.

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-istudju TED01RV huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 2.

Tabella 2. Harsa ġenerali lejn il-parametri tal-effikaċja fl-istudju TED01RV f'gimgha 24 (popolazzjoni ITT)

	Teprotumumab (N = 42)	Plaċebo (N = 45)	Differenza fit-Trattament (CI ta' 95%)	valur p
Punt tat-tmiem primarju				
Rata globali ta' risponenti, %	69.0	20.0	48.9 (30.2, 67.6)	< 0.001 ^a
Punti tat-tmiem sekondarji ^b				
Proptożi fl-istudju (mm), Medja tal-LS	-2.95	-0.30	-2.65 (-3.38, -1.92)	< 0.001
CAS fl-ghajn studjata, Medja tal-LS	-4.04	-2.49	-1.55 (-2.17, -0.94)	< 0.001
Bidla mil-linja bażi fil-funzjonament viżwali GO-QoL, Medja tal-LS	24.31	9.70	14.61 (4.37, 24.84)	0.006

CAS = Punteġġ tal-Attività Klinika; CI = intervall ta' kunfidenza; ITT = intenzjoni li tiġi ttrattata; GO-QoL = Kwalità tal-Hajja tal-Oftalmopatija ta' Graves; LS = L-inqas kwadri

Nota: Ir-riżultati murija huma daww għall-ghajn studjata għar-rata tar-risponenti ġenerali u l-bidla mil-linja bażi fi proptożi.

^a Il-valur p inkisb minn mudell ta' rigressjoni loġistika bl-istat tat-trattament u tat-tipjip bħala kovarjat. Il-proporzjon ta' probabbiltà ta' teprotumumab fuq il-plaċebo kien ta' 8.86 (CI ta' 95% [3.29, 23.83]).

^b Għall-punti tat-tmiem sekondarji, ir-riżultati tal-analiżi nkisbu minn mudell imhallat għal kejl ripetut (MMRM, *mixed model for repeated measures*) b'matriċi tal-kovarjanza mhux strutturat bl-użu tal-interazzjoni tat-trattament, l-istatus tat-tipjip, il-valur fil-linja bażi, iż-żjara, it-trattament skont iż-żjara, u ż-żjara skont il-valur tal-linja bażi bħala effetti fissi. Bidla mil-linja bażi ta' żero giet attribwita fl-ewwel żjara fil-linja bażi għal pazjenti mingħajr ebda valutazzjoni wara l-linja bażi. Nota: Għall-varjabbli tal-analiżi ta' GO-QoL, punteġġ trasformat huwa l-punteġġ totali minn mistoqsijiet individwali għal skala ta' 0 (l-agħar saħħa) għal 100 (l-aħjar saħħa).

Wara 48 ġimgha mingħajr trattament, 14 minn 29 persuna li rrispondew għall-proptożi (48.3%) fil-grupp ta' teprotumumab żammew l-istatus ta' risponent, u 11 minn 29 (37.9%) esperjenzaw rikaduta. Ir-rikaduta giet definita bħala żieda fil-proptożi ta' ≥ 2 mm minn ġimgha 24 fl-ghajn studjata.

Il-punt tat-tmiem primarju, fl-istudju ta' fażi III OPTIC u fl-istudju OPTIC-J kien ir-rata ta' risponenti bi proptożi f'gimgha 24 (definita bħala l-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 2 mm fil-proptożi mil-linja bażi fl-ghajn studjata, mingħajr deterjorament (żieda ta' ≥ 2 mm) fil-proptożi fl-ghajn mhux ittrattata).

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-istudji OPTIC u OPTIC-J huma miġbura fil-qosor fit-Tabelli 3 u 4, rispettivament.

Tabella 3. Harsa ġenerali lejn il-parametri tal-effikaċja fl-istudju OPTIC f'gimgha 24 (popolazzjoni ITT)

	Teprotumumab (N = 41)	Plaċebo (N = 42)	Differenza fit-Trattament (CI ta' 95%)	valur p
Punt tat-tmiem primarju				
Rata ta' risponenti bi proptożi, %	82.9	9.5	73.5 (58.9, 88.0)	< 0.001 ^a
Punti tat-tmiem sekondarji				
Rata globali ta' risponenti, %	78.0	7.1	70.8 (55.9, 85.8)	< 0.001 ^a
Rata tar-risponenti b'CAS, %	58.5	21.4	36.0 (17.4, 54.7)	< 0.001 ^a

	Teprotumumab (N = 41)	Plaċebo (N = 42)	Differenza fit-Trattament (CI ta' 95%)	valur p
Bidla mil-linja bażi fi proptożi (mm) sa ġimgha 24, medja tal-LS	-2.82	-0.54	-2.28 (-2.77, -1.80)	< 0.001 ^b
Rata tar-rispondenti b'diplopija, % ^c	67.9	28.6	39.3 (15.6, 63.0)	< 0.001 ^a
Bidla mil-linja bażi fil-funzjonament viżwali GO-QoL, Medja tal-LS	15.40	2.86	12.54 (3.14, 21.94)	0.010 ^b
Bidla mil-linja bażi fid-dehra GO-QoL, Medja tal-LS	18.84	0.37	18.47 (9.95, 27.00)	< 0.001 ^b

CAS = Punteġġ tal-Attività Klinikali; CI = intervall ta' kunfidenza; GO-QoL = Kwalità tal-Ħajja tal-Oftalmopatija ta' Graves; ITT = intenzjoni li tiġi ttrattata; LS = L-inqas Kwadri

Nota: Ir-riżultati murija huma daww għall-ghajjn studjata għar-rata tar-rispondenti bi proptożi, ir-rata tar-rispondenti ġenerali, ir-rata tar-rispondenti b'CAS, u r-rata tar-rispondenti b'diplopija.

Ir-rata ġenerali ta' rispondenti = Ir-rispondenti ġenerali huma definiti bħala li jkissbu tnaqqis ta' ≥ 2 punti f'CAS u tnaqqis ta' ≥ 2 mm fil-proptożi mil-linja bażi, sakemm ma kien hemm l-ebda deterjorament korrispondenti (żieda ta' ≥ 2 punti/mm) fis-CAS jew propożi fil-ghajjn mhux ittrattata f'ġimgha 24.

Ir-rata tar-rispondenti b'CAS = Ir-rispondenti b'CAS huma definiti bħala daww li jkissbu tnaqqis għal CAS ta' 0 jew 1 f'ġimgha 24.

Ir-rata tar-rispondenti b'diplopija = Ir-rispondenti b'diplopija huma definiti bħala daww li jkissbu tnaqqis ta' grad ≥ 1 fid-diplopija fil-ghajjn studjata mingħajr aggravar b'mill-inqas grad wieħed fil-ghajjn mhux ittrattata f'ġimgha 24.

^a It-Test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH, Cochran-Mantel-Haenszel) stratifikat skont l-istatus tal-użu tat-tabakk (persuni li jpejpu vs persuni li ma jpejpu).

^b Ir-riżultati miksuba minn analiżi ta' kejl ripetut ta' mudell imhallat (MMRM, mixed model repeated measurements) b'matriċi tal-kovarjanza mhux strutturat inklużi l-interazzjonijiet tal-valur fil-linja bażi, l-istatus tal-użu tat-tabakk, il-grupp tat-trattament, iż-żjara, iż-żjara skont it-trattament, u ż-żjara skont il-valur tal-linja bażi. Bidla mil-linja bażi ta' 0 ġiet attribwita fl-ewwel żjara wara l-linja bażi għal kwalunkwe pazjenti mingħajr ebda valur wara l-linja bażi.

^c Evalwata biss fuq il-baži ta' daww li pprezentaw b'diplopija fil-linja bażi.

Minn 34 persuna bi proptożi li rrispondew f'ġimgha 24, 10 (29.4%) rkadew matul is-segwitu ta' 48 ġimgha mingħajr it-trattament. Fost il-21 li kellhom valutazzjonijiet fil-ġimgha 72, 19 (90.5%) żammew l-istatus ta' risponent tagħhom.

Tabella 4. Harsa ġenerali lejn il-parametri tal-effikaċja fl-istudju OPTIC-J f'ġimgha 24 (popolazzjoni ITT)

	Teprotumumab (N = 27)	Plaċebo (N = 27)	Differenza fit-Trattament (CI ta' 95%)	Valur p
Punt tat-tmiem primarju				
Rata ta' rispondenti bi proptożi, %	88.9	11.1	77.8 (60.7, 94.8)	< 0.0001 ^a
Punti tat-tmiem sekondarji				
Rata globali ta' rispondenti, %	77.8	3.7	74.1 (56.9, 91.3)	< 0.0001 ^a
Rata tar-rispondenti b'CAS, %	59.3	22.2	37.0 (12.5, 61.6)	0.0031 ^a
Bidla mil-linja bażi fi proptożi, Medja tal-LS	-2.36	-0.37	-1.99 (-2.75, -1.22)	< 0.0001 ^b

CAS = Punteġġ tal-Attività Klinikali; CI = intervall ta' kunfidenza; ITT = intenzjoni li tiġi ttrattata; LS = L-inqas kwadri

Nota: Ir-riżultati murija huma daww għall-ghajjn studjata, għar-rata tar-rispondenti bi proptożi, ir-rata tar-rispondenti ġenerali, u r-rata tar-rispondenti b'CAS.

Ir-rata ġenerali ta' risponenti = Ir-risponenti ġenerali huma definiti bħala li jiksbu tnaqqis ta' ≥ 2 punti f'CAS u tnaqqis ta' ≥ 2 mm fil-proptożi mil-linja bażi, sakemm ma kien hemm l-ebda deterjorament korrispondenti (żieda ta' ≥ 2 punti/mm) fis-CAS jew propotizi fl-ghajn mhux ittrattata f'gimgha 24.

Ir-rata tar-risponenti b'CAS = Ir-risponenti b'CAS huma definiti bħala dawk li jiksbu tnaqqis għal CAS ta' 0 jew 1 f'gimgha 24.

^a Il-valur p ġie stmat mit-test Cochran-Mantel-Haenszel aġġustat għall-fattur tal-istratifikazzjoni tar-randomizzazzjoni (l-istatus tal-użu tat-tabakk).

^b Il-valur p huwa minn analiżi ta' kejl ripetut ta' mudell imħallat b'matriċi ta' kovarjanza ta' varjanza mhux strutturata inkluża bidla mill-valur fil-linja bażi bħala l-varjabbli dipendenti u l-kovarjabbli li ġejjin: L-interazzjonijiet tal-valur fil-linja bażi, il-grupp tat-trattament, l-istatus tal-użu tat-tabakk, iż-żjara, iż-żjara skont it-trattament u ż-żjara skont il-valur fil-linja bażi.

Mard tal-ghajnejn ikkawżat mit-tirojde kroniku

L-istudju ta' fażi IV (HZNP-TEP-403) irreġistra 62 pazjent b'mard tal-ghajnejn ikkawżat mit-tirojde kroniku (42 randomizzati għal teprotumumab u 20 għal placebo). Pazjenti b'mard tal-ghajnejn ikkawżat mit-tirojde kroniku kellhom żmien medju mid-dijanjożi ta' TED ta' 5.18 snin, proptożi medja għall-ghajn studjata ta' 24.40 mm, u CAS medju għall-ghajn studjata ta' 0.4. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 49 sena (medda: 18 sa 75); 85.5% tal-pazjenti b'età ta' inqas minn 65 sena, 14.5% tal-pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar; 80.6% nisa, u 87.1% ma jpejpux.

Il-punt tat-tmiem primarju fl-istudju HZNP-TEP-403 kien il-bidla medja mil-linja bażi fi proptożi f'gimgha 24 fl-ghajn studjata. L-ewwel punt tat-tmiem sekondarju kien ir-rata tar-risponenti bi proptożi definita bħala l-perċentwal tal-partecipanti bi tnaqqis ta' ≥ 2 mm mil-linja bażi fi proptożi fl-ghajn studjata, minghajr deterjorament (żieda ta' ≥ 2 mm) tal-proptożi fl-ghajn mhux ittrattata f'gimgha 24.

Ir-riżultati tal-effikaċja ta' HZNP-TEP-403 huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5. Harsa ġenerali lejn il-parametri tal-effikaċja fl-istudju HZNP-TEP-403 f'gimgha 24 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Differenza fit-Trattament (CI ta' 95%)	valur p
Punt tat-tmiem primarju				
Bidla mil-linja bażi fi proptożi f'gimgha 24, medja tal-LS	-2.41	-0.92	-1.48 (-2.28, -0.69)	0.0004 ^a
Punt tat-tmiem sekondarju				
Rata ta' risponenti bi proptożi, %	61.9	25.0	36.9 (5.4, 59.2)	0.0134 ^b
Bidla mil-linja bażi fil-funzjonament viżwali GO-QoL, Medja tal-LS	8.73	2.41	6.31 (0.57, 12.06)	0.0318 ^a

CI = intervall ta' kunfidenza; GO-QoL = Kwalità tal-Hajja tal-Oftalmopatija ta' Graves; LS = L-inqas kwadri
Nota: Għar-rati tar-risponenti, partecipant li tilef l-evalwazzjoni ta' gimgha 24 kien ikkunsidrat bħala pazjent li ma rrispondiex.

Nota: Ir-riżultati murija huma dawk għall-ghajn studjata għall-bidla mil-linja bażi fi proptożi f'gimgha 24 u r-rata tar-risponenti bi proptożi.

^a Il-valur p huwa minn analiżi ta' kejl ripetut ta' mudell imħallat b'matriċi ta' kovarjanza ta' varjanza mhux strutturata inkluża bidla mill-valur fil-linja bażi bħala l-varjabbli dipendenti u l-kovarjabbli li ġejjin: l-interazzjonijiet tal-valur fil-linja bażi, il-grupp tat-trattament, iż-żjara, iż-żjara skont it-trattament u ż-żjara skont il-valur fil-linja bażi.

^b Il-valur p huwa mit-test Fisher exact. Il-placebo kien il-grupp ta' referenza għall-analiżi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b' TEPEZZA f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-mard tal-ghajnejn ikkawżat mit-tirojde (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Immunogeniċità

Fi studju randomised ikkontrollat bil-placebo (OPTIC) fejn teprotumumab ingħata ġol-vini fuq perjodu ta' 24 ġimgħa lil parteċipanti b' TED attiv, fi żjarat ta' wara l-linja bażi 4.9% (2 minn 41) tal-partiċipanti ttestjaw pożittivi għal antikorpi li jintrabtu kontra l-mediċina. Ma kien hemm l-ebda impatt evidenti ta' ADA fuq l-effikaċja, is-sigurtà, jew il-farmakokinetika.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' teprotumumab ġiet deskritta minn mudell tal-farmakokinetika (PK, *pharmacokinetic*) tal-popolazzjoni b' żewġ kompartimenti. Abbażi ta' *data* minn 10 individwi b' saħħithom (doża ta' 1 500 mg) b' doża waħda ġol-vini u 176 pazjent b' TED (l-ewwel infużjoni ta' 10 mg/kg segwita minn 7 dozi ripetuti ta' 20 mg/kg Q3W), teprotumumab isegwi l-farmakokinetika proporzjonali għad-doża. Wara l-kors tad-doża rakkomandat (l-ewwel infużjoni ta' 10 mg/kg segwita minn 7 dozi ripetuti ta' 20 mg/kg Q3W), l-istimi medji ($\pm$ SD) għal AUC_{ss}, il-konċentrazzjoni massima C_{max,ss}, u l-konċentrazzjoni C_{min,ss} minima ta' teprotumumab kienu 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ siegħa/mL, 675 ($\pm$ 147) μ g/mL, u 159 ($\pm$ 38) μ g/mL, rispettivament.

Distribuzzjoni

Wara l-kors tad-dożaġġ rakkomandat ta' teprotumumab, il-medja stmata ($\pm$ SD) tal-PK tal-popolazzjoni għall-volum tad-distribuzzjoni ta' teprotumumab kienet 6.76 ($\pm$ 1.17) L.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' teprotumumab ma ġiex karatterizzat għalkollox. Madankollu, teprotumumab huwa mistenni li jgħaddi minn metaboliżmu permezz ta' proteolizi.

Eliminazzjoni

Wara l-kors tad-dożaġġ rakkomandat ta' teprotumumab, il-medja stmata ($\pm$ SD) tal-PK tal-popolazzjoni għat-tneħħija ta' teprotumumab kienet ta' 0.27 ($\pm$ 0.07) L/jum u għall-half-life tal-eliminazzjoni kienet 22 ($\pm$ 4) jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma ġiet ossservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' teprotumumab wara l-ghoti ta' teprotumumab abbażi tal-età tal-pazjent (18–80 sena), is-sess, l-etniċità, il-funzjoni tal-kliewi, il-livelli tal-bilirubina, il-livelli ta' aspartate aminotransferase (AST), jew il-livelli ta' alanine aminotransferase (ALT) levels. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b' indeboliment tal-kliewi u tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar effett tossiku minn dozi ripetuti f' xadini cynomolgus, atrofiya timika reversibbli, tnaqqis tal-alkaline phosphatase fis-serum u inqas żidiet fil-piż tal-ġisem, mhux avversi, seħħew fl-annimali f' esponiment simili għall-esponiment fil-bniedem bid-doża klinika proposta.

Karċinoġeniċità u mutageniċità

Il-potenzjal karċinoġeniku jew mutageniku ta' teprotumumab ma ġiex evalwat.

Fertilità

Ma gie osservat l-ebda effett tossiku fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel jew tan-nisa jew sejbiet tal-istopatoloġija fi studji ta' tossiċità minn dozi ripetuti f'xadini cynomolgus.

Effett tossiku fuq l-embriju u l-fetu

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu, seba' xadini cynomolgus tqal ingħataw doża ġol-vini f'livell ta' doża waħda ta' teprotumumab (8.3 darbiet id-doża massima rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-AUC) darba fil-ġimgħa mill-jum 20 tal-ġestazzjoni sat-tmiem tal-ġestazzjoni. L-inċidenza tal-abortion kienet oġġla għall-grupp ittratat b'teprotumumab (2 minn 7 feti, 28.6%) meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (1/6, 16.7%). Teprotumumab ikkawża tnaqqis fit-tkabbir fil-fetu waqt it-tqala, tnaqqis fid-daqs u l-piż tal-fetu waqt ċesarja, tnaqqis fil-piż u d-daqs tal-plaċenta u tnaqqis fil-volum tal-fluwidu amnijotiku. Anormalitajiet esterni u skelettriċi multipli kienu osservati f'kull fetu espost, inklużi: kranju deformat, għajnejn viċin ħafna ta' xulxin, mikrognatja, ippuntar u tidjieg tal-immieher, u anormalitajiet ta' ossifikazzjoni tal-għadam tal-kranju, l-isternebrae, l-għadam karpali, l-għadam tarsali u s-sniien. Id-doża ttestjata kienet il-livell matern tal-ebda effett avvers osservat.

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' teprotumumab li huwa l-inibizzjoni tas-sinjalazzjoni IGF-1R, l-esponiment għal teprotumumab jista' jikkawża ħsara lill-fetu.

Effett tossiku f'animali żgħar

F'xadini cynomolgus żgħar (11-14-il xahar) it-trattament b'teprotumumab għal 13-il ġimgħa rriżulta fi tnaqqis fil-massa tal-għadam (kontenut minerali u densità tal-għadam), għadam idjaq b'kortiċi irqaq attribwiti għal espansjoni perjosteali mnaqqsa, u tnaqqis fiż-żidiet fil-piż tal-ġisem b'xi sinjali ta' riversibbiltà wara 13-il ġimgħa ta' rkupru. Dawn is-sejbiet seħħew f'esponimenti simili għall-esponiment f'adulti umani bid-doża klinika proposta.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Polysorbate 20 (E432)
Trehalose dihydrate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Trab lajofilizzat f'kunjett mhux miftuh

3 snin

Soluzzjoni għall-infużjoni rikostitwita u dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett intweriet għal mhux aktar minn 4 sigħat fit-temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C) jew għal mhux aktar minn 48 siegħa fil-kundizzjonijiet tal-ħżin f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita fil-borża tal-infużjoni ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C segwita minn 24 siegħa fil-kundizzjonijiet tal-ħżin fit-temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C).

Mil-lat bijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet tal-ħżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jkunu seħħew f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati. Jekk tkun fil-frigġ qabel l-għoti, is-soluzzjoni dilwita għandha tkun fit-temperatura ambjentali qabel l-infużjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ trasparenti tat-tip I ta' 20 ml, b'tapp griż (chlorobutyl miksi bil-fluorotec) u sigill tal-aluminju b'għatu flip-off ahmar matt tal-polypropylene.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

TEPEZZA għandu jiġi mhejji minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni mhejjija.

Wara r-rikostituzzjoni, teprotumumab huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, kważi bla kulur jew kemxejn kannella li ma fihix frak barrani. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-għoti. Il-kunjett għandu jintrema jekk ikun fih il-frak jew jiġi osservat tibdil fil-kulur. Irreferi għas-sezzjoni 6.3 għall-istabbiltà wara r-rikostituzzjoni.

Preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti

Pass 1: Ikkalkula d-doża (mg) u ddetermina l-għadd ta' kunjetti meħtieġa għad-doża ta' 10 jew 20 mg/kg abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent. Kull kunjett fih 500 mg ta' teprotumumab.

Pass 2: Bl-użu ta' teknika asettika xierqa, irrikostitwixxi kull kunjett b'10 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. Kun ċert li l-fluss tad-dilwent ma jkunx immirat got-trab lajofilizzat, li għandu dehra ta' kejk. Thawwad, iżda hallat is-soluzzjoni bil-mod billi ddawwar il-kunjett sakemm jinħall it-trab lajofilizzat. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha volum totali ta' 10.5 mL. Iġbed 10.5 mL tas-soluzzjoni rikostitwita biex tikseb 500 mg. Wara r-rikostituzzjoni, il-konċentrazzjoni finali hija 47.6 mg/L.

Pass 3: Is-soluzzjoni rikostitwita trid tkompli tiġi dilwita f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), qabel l-infużjoni. Biex thejji s-soluzzjoni dilwita, uża boroż tal-infużjoni ta' 100 mL għal doża inqas minn 1 800 mg, u boroż tal-infużjoni ta' 250 mL għal doża ta' 1 800 mg jew aktar. Biex iżżomm volum kostanti fil-borża tal-infużjoni, għandhom jintużaw siringa u labra sterili biex jitneħħa l-volum ikkalkulat ekwivalenti għall-ammont ta' soluzzjoni rikostitwita li għandha titpoġġa fil-borża tal-infużjoni. Il-volum ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) miġbud irid jintrema.

Pass 4: Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) rikostitwit(i) abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent (f'kg) u ttrasferih ġo borża għal infużjoni ġol-vini li jkun fiha soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride

9 mg/mL (0.9%). Hawwad is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taht fuq b'mod ġentili. Thawwadx. Jekk tkun fil-frigġ qabel l-ġħoti, ħalli s-soluzzjoni dilwita tilhaq it-temperatura ambjentali qabel l-infużjoni. Għandha tingħata attenzjoni biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni mhejjija.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

Ma giet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn teprotumumab u boroż ta' polyethylene (PE), polyvinyl chloride (PVC), polyurethane (PUR) jew polyolefin (PO) u settijiet għall-ġħoti ġol-vini.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1941/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Id-Danimarka

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublin
A96 F2A8
L-Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel l-użu ta' TEPEZZA f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) irid jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-programm edukattiv huwa mmirat lejn:

- L-għoti ta' informazzjoni lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-riskji ta' indeboliment tas-smiġ u tossiċità għall-embriju u l-fetu.
- L-għoti ta' informazzjoni lill-pazjenti dwar ir-riskji ta' indeboliment tas-smiġ u tossiċità għall-embriju u l-fetu.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn TEPEZZA jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha involuti fil-kura tal-pazjenti li se jiġu ttrattati b'TEPEZZA jkollhom aċċess għall-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

• Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

- Dak li huwa magħruf dwar is-sigurtà ta' TEPEZZA peress li għandu x'jaqsam ma' indeboliment tas-smiġ u tossiċità għall-embriju u l-fetu.
- Immaniġġjar ta' sinjali u sintomi bikrija ta' indeboliment tas-smiġ.
- Qabel ma tittiehed deċiżjoni dwar it-trattament b'TEPEZZA, it-tabib se jiddiskuti dan li ġej mal-pazjent:
 - TEPEZZA jista' jikkawża indeboliment tas-smiġ u d-dettalji dwar is-sinjali u s-sintomi li għandek toqgħod attent għalihom.
 - Il-ħtieġa ta' monitoraġġ għal indeboliment tas-smiġ u mmaniġġjar xieraq.
 - Il-pazjent għandu jfittex parir mediku malajr kemm jista' jkun jekk ikollu bidliet fis-smiġ.
 - TEPEZZA jista' jikkawża ħsara lill-fetu fil-ġuf.
 - Pazjenti li qed jikkunsidraw it-trattament b'TEPEZZA għandhom jinfurmaw lit-tabib jekk ikunu tqal.
 - L-importanza li tintuża kontraċezzjoni xierqa waqt it-trattament b'TEPEZZA.

- Pazjenti li qed jiġu ttrattati b'TEPEZZA għandhom jinnotifikaw lit-tabib mingħajr dewmien jekk joħorġu tqal.
- Il-professjonist tal-kura tas-saħħa se jagħti l-Gwida għall-Pazjent u l-Fuljett ta' Tagħrif lill-pazjent.

Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:

- Fuljett ta' Tagħrif
- Gwida għall-Pazjent
- **Gwida għall-Pazjent:**
 - Deskrizzjoni tar-riskju ta' indeboliment tas-smiġ u s-sinjali u s-sintomi ewlenin.
 - Deskrizzjoni ta' x'għandek tagħmel jekk isehhu sinjali u sintomi ta' indeboliment tas-smiġ.
 - Informazzjoni dwar il-valutazzjoni tas-smiġ mit-tabib qabel, waqt, u wara t-trattament b'TEPEZZA.
 - Istruzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika jekk ikollhom problemi ta' smiġ jew jekk il-problemi ta' smiġ eżistenti jmorru għall-aġar.
 - Informazzjoni dwar ir-riskju ta' ħsara lit-tarbija fil-ġuf.
 - Istruzzjonijiet biex pazjenti nisa jgħarrfu lit-tabib jekk ikunu tqal qabel ma jibdew it-trattament b'TEPEZZA.
 - Istruzzjonijiet dwar kontraċezzjoni xierqa waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'TEPEZZA.
 - Istruzzjonijiet biex jinnotifikaw lit-tabib mingħajr dewmien jekk joħorġu tqal waqt li jkunu qed jieħdu TEPEZZA.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPEZZA 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
teprotumumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 500 mg ta' teprotumumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett fih 47.6 mg/mL ta' teprotumumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 20 (E432), trehalose dihydrate. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1941/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TEPEZZA 500 mg trab għal konċentrat
teprotumumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 500 mg ta' teprotumumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett fih 47.6 mg/mL ta' teprotumumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 20 (E432), trehalose dihydrate. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni.
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Aqra l-fuljett għaż-żmien kemm iddum tajjeb il-mediċina dilwita.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-frیža.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1941/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

TEPEZZA 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni teprotumumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum TEPEZZA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata TEPEZZA
3. Kif jingħata TEPEZZA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen TEPEZZA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum TEPEZZA u għalxiex jintuża

TEPEZZA fih teprotumumab, tip ta' proteina (antikorp monoklonali).

Din il-mediċina tintuża fl-adulti għat-trattament ta' mard tal-għajnejn ikkawżat mit-tirojde (TED, *thyroid eye disease*) minn moderat sa sever.

TED huwa kundizzjoni awtoimmunitarja, fejn is-sistema immunitarja (id-difiżi naturali tal-ġisem) tattakka l-muskoli u x-xaħam madwar l-għajnejn. Proteina msejja IGF-1R tinstab fil-muskoli u fix-xaħam ta' madwar l-għajnejn. F'persuni b'TED, is-sistema immunitarja tattiva IGF-1R, u dan jikkawża infjammazzjoni u nefha li jistgħu jimbuttaw l-għajnejn 'il quddiem, u jwassluhom biex jaqbuż 'l barra. Tista' tirriżulta wkoll f'vista doppja, u f'każijiet severi, tista' tikkawża ħsara permanenti tal-vista.

Is-sustanza attiva f'TEPEZZA, teprotumumab, timblokka l-proteina IGF-1R, u dan iżomm is-sistema immunitarja milli tattakka t-tessut tal-muskoli u x-xaħam madwar l-għajnejn, li jgħin inaqas in-nefha, itaffi l-pressjoni madwar l-għajnejn u jtejjeb is-sintomi tal-mard.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata TEPEZZA

Tużax TEPEZZA

- jekk inti allergiku għal teprotumumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila (ara s-sezzjoni "Tqala, treddiġ u kontraċezzjoni").

Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata TEPEZZA.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu TEPEZZA jekk inti:

- għandek storja ta' problemi ta' smiġh jew jekk qed tuża apparat ta' għajnuna għas-smiġh
- sensitiv għal hsejjes għoljin
- għandek id-dijabete jew il-predijabete
- għandek mard infjammatorju tal-imsaren
- tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija
- tpejjep
- qatt kellek pressjoni għolja tad-demm

Inti għandek tieqaf tpejjep qabel ma tibda t-trattament, u t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorja l-pressjoni tad-demm tiegħek qabel u waqt it-trattament.

It-tabib tiegħek se jispjega l-benefiċċji u r-riskji ta' TEPEZZA u jagħtik 'Gwida għall-Pazjent' biex jgħinek tifhem ir-riskju li tiżviluppa problemi tas-smiġh u l-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Se tiġi mmonitorjat(a) matul l-infużjoni u għal 90 minuta wara biex jiġi ċċekkjat jekk tiżviluppax reazzjoni għall-infużjoni. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tiżviluppa sintomi ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni, b'mod partikolari jekk dan isehh wara l-perjodu ta' monitoraġġ. Sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma elenkati taħt "Effetti sekondarji possibbli" f'sezzjoni 4.

Livell għoli ta' zokkor fid-demm (iperglicemija)

TEPEZZA jista' jikkawża zieda fil-livelli ta' zokkor fid-demm, speċjalment jekk diġà għandek id-dijabete jew il-predijabete (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek qabel ma tibda t-trattament, waqt it-trattament, u sa 6 xhur wara li tispicċa. Jekk iz-zokkor fid-demm tiegħek ma jkunx ikkontrollat tajjeb bil-medikazzjoni attwali tiegħek għad-dijabete, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tkun ċert li z-zokkor fid-demm tiegħek ikun immaniġġjat kif suppost qabel ma tibda t-trattament b'TEPEZZA.

Problemi ta' smiġh

TEPEZZA jista' jikkawża problemi bis-smiġh tiegħek inkluż telf tas-smiġh sever, li jista' jkun permanenti. Is-sintomi tal-problemi ta' smiġh huma mnizzla taħt "Effetti sekondarji possibbli" f'sezzjoni 4. Jekk diġà għandek problemi ta' smiġh, is-sintomi tiegħek jistgħu jmorru għall-agħar waqt jew wara t-trattament. Ikuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk tinnota xi tibdil fis-smiġh tiegħek fi kwalunkwe hin.

Għandek tevita hsejjes jgħajtu waqt it-trattament. Is-smiġh tiegħek se jiġi mmonitorjat permezz ta' test tas-smiġh qabel ma tibda t-trattament, waqt u wara li jitlesta t-trattament.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk hemmx bżonn xi testijiet tas-smiġh addizzjonali u se jimmonitorja s-smiġh tiegħek għal 6 xhur wara li tlesti t-trattament. Jekk tesperjenza telf ta' smiġh li jkun jehtieġ it-trattament mediku, jaffettwa l-kapaċità tiegħek li twettaq kompiti ta' kuljum, jew li sejjer għall-agħar, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament tiegħek b'TEPEZZA.

Mard infjammatorju tal-imsaren

TEPEZZA jista' jagħmel agħar il-mard infjammatorju tal-imsaren (IBD, inflammatory bowel disease) eżistenti; infjammazzjoni tal-musrana u r-rektum, inkluż kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn. Waqt

it-trattament, jekk tinnota xi sinjali ta' zieda fl-intensità tal-IBD (ara sezzjoni 4), għid lit-tabib tiegħek jew fittex għajna medika kemm jista' jkun malajr.

Tfal u adolexxenti

TEPEZZA mhux irrakkomandat għal tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Is-sigurtà u l-benefiċċju ta' din il-medicina ma għewx determinati f'dawn il-popolazzjonijiet tal-pazjenti.

Mediċini oħra u TEPEZZA

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta tat-tabib u mediċini erbali.

Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini li jistgħu jaffettwawlek is-smigh, bħal:

- ċerti antibijotiċi (eż. amminoglikosidi jew aminoglycosides),
- mediċini li fihom il-platinu użati għat-trattament tal-kanċer,
- pilloli tal-pipi (dijuretiċi loop) użati biex jitneħħa l-fluwidu eċċessiv.

L-użu tagħhom flimkien ma' TEPEZZA jista' jżid ir-riskju ta' problemi tas-smigh.

Tqala, treddigh u kontraċezzjoni

Tqala

Jekk inti taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tuża din il-medicina.

Tużax din il-medicina jekk inti tqila. TEPEZZA jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf tiegħek.

Kontraċezzjoni

Jekk tista' toħroġ tqila, inti għandek tuża kontroll tat-twelid adegwat waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'TEPEZZA u għall-inqas 6 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek.

Treddigh

Tużax din il-medicina jekk qed tredda'. Mhux magħruf jekk din il-medicina tghaddix fil-halib tas-sider, u r-riskju għat-tarbija mredgħa mhux magħruf. Jekk qed tippjana li tredda', itlob parir mingħant it-tabib jew l-infermier tiegħek qabel tuża din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Waqt li qed tiġi ttrattat b'TEPEZZA inti tista' tesperjenza gheja jew uġigh ta' ras. Dan jista' jfixxkel il-kapaċità tiegħek li ssuq jew thaddem magni. Issuqx karozza jew thaddimx magni jekk għandek dawn is-sintomi.

TEPEZZA fih polysorbate

Din il-medicina fiha 1.05 mg ta' polysorbate 20 f'kull volum ta' 10.5 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif jingħata TEPEZZA

Din il-medicina tingħata f'facilità tal-kura tas-saħħa taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa.

Se tinghata tmien infużjonijiet, wahda kull tliet ġimgħat. Id-doża ta' TEPEZZA tiddependi mill-piż tal-ġisem tiegħek.

Tabib jew infermier jagħtuk din il-mediċina bħala infużjoni ġol-vini (dripp ġol-vini tiegħek). It-tabib se jiddeċiedi kemm iddum l-infużjoni.

Jekk jinghata wisq TEPEZZA

TEPEZZA huwa mogħti lilek minn professjonisti tal-kura tas-saħħa u mhuwiex probabbli li tinghata wisq. Jekk dan iseħħ, it-tabib tiegħek se jimmonitorja għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji, u jitratta dawn is-sintomi jekk ikun meħtieġ.

Jekk tinqabeż doża ta' TEPEZZA

Jekk taqbez doża, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament għal parir u biex tiskeda appuntament ieħor biex tirċievi TEPEZZA. It-tabib tiegħek jiddeċiedi meta għandek tinghata d-doża li jmiss tiegħek.

Jekk twaqqaf it-trattament b' TEPEZZA

Twaqqaft it-trattament b' TEPEZZA sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi wiehed mis-sintomi li ġejjin matul jew wara l-infużjoni:

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (Komuni, jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Inti tista' tesperjenza sintomi bhal:

- diffikultà biex tieħu n-nifs jew uġiġħ fis-sider
- ħmur jew fwawar fil-ġilda jew raxx
- bard kbir jew tertir
- thossok ma tiflaħx
- thoss kollox idur bik
- taħbit tal-qalb mġaġġel
- tintilef minn sensik

Ikkuntattja tabib jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emergenza tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

Livell għoli hafna ta' zokkor fid-demm (ipergliċemija)

TEPEZZA jista' jikkawża livell għoli ta' zokkor fid-demm mhux ikkontrollat, speċjalment jekk diġà għandek id-dijabete jew il-predijabete. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emergenza tiegħek immedjatament jekk tinnota sinjali ta' zokkor għoli hafna fid-demm, inkluż:

- ketoacidożi dijabetika (mhux komuni, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100) - kundizzjoni li potenzjalment tista' tkun ta' periklu għall-ħajja f'nies bid-dijabete fejn in-nuqqas ta' insulina

jikkawża zieda fil-livelli ta' zokkor fid-demmm u fil-ketoni. Sintomi bikrija jinkludu li thossok bil-ghatx hafna u tghaddi l-awrina aktar spiss mis-soltu. Tista' tesperjenza sintomi ohra bhal dardir, remettar, thossok ghajjen jew konfuż, ugiġh fl-istonku, nifs aktar mgħaġġel jew aktar fil-fond, u riha ta' frott man-nifs.

- stat ipergliċemiku iperosmolari (mhux magħruf, il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli) - kundizzjoni serja li ssehh meta z-zokkor fid-demmm joghiha hafna fuq diversi jiem jew giġmghat, li jwassal għal deidratazzjoni severa u konfużjoni.

Ikkuntattja tabib kemm jista' jkun malajr jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

Problemi ta' smigh

Inti tista' tesperjenza sintomi bhal:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- thoss widnejk imblukkati, jew pressjoni fil-widnejn (skumdità fil-widnejn)
- telf ta' smigh parzjali jew totali
- tisfir jew żanżin fil-widnejn (tinnitus)
- tisma' lehnnek aktar qawwi min-normal
- ma tismax tajjeb

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- hsara fit-tanbur tal-widna
- zieda fis-sensittività għal hsejjes partikolari

Aggravar tal-mard infjammatorja tal-imsaren (Mhux komuni, jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100)

Is-sintomi jistgħu jinkludu zieda fl-ghadd ta' ppurgar mahlul b'ugigh jew bugħawwieġ fl-istonku, jew demm fl-ippurgar tiegħek.

Ara wkoll sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet" għal aktar informazzjoni.

Effetti sekondarji ohra:

Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji li ġejjin huma hfief sa moderati.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- bugħawwieġ fil-muskoli
- dijarea
- telf ta' xagħar
- thossok ghajjen hafna jew bla sahha
- thossok ma tiflahx (dardir)
- ugiġh ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ġilda xotta
- bidla fis-sens tat-togħma
- COVID-19
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm
- telf ta' piż
- dijabete mellitus
- dwiefer jinqasmu, jinkisru, jew jinqalghu minn mal-baži tad-dwiefer
- telf tal-ħuġbejn jew tax-xagħar tal-ghajnejn
- predijabete

- bidla fil-kulur tad-dwiefer
- titlef period wiehed jew aktar
- periods irregolari
- periods b'telf qawwi ta' demm
- perjods b'inqas telf ta' demm
- ugiġh jew bughawwieġ waqt il-period tiegħek

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- difer li jikber ġol-laħam

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen TEPEZZA

TEPEZZA jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew fil-klinika.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa:

Aħżen fi frigiġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih TEPEZZA

- Is-sustanza attiva hi teprotumumab.
- Kull kunjett fih 500 mg ta' teprotumumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 20 (E432) u trehalose dihydrate. Ara sezzjoni 2 "TEPEZZA fih polysorbate".

Kif jidher TEPEZZA u l-kontenut tal-pakkett

TEPEZZA huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li huwa pprovdut f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lasktu li fih 500 mg ta' teprotumumab. It-trab huwa trab abjad għal off-white pprovdut f'kunjett b'doża wahda. Kull pakkett fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

Manifattur

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road,
Dun Laoghaire
Dublin
A96 F2A8
L-Irlanda

Manifattur

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:**Požologija u metodu ta' kif għandu jingħata**

TEPEZZA għandu jiġi mhejji minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni mhejjija.

Preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-ġhoti

Pass 1: Ikkalkula d-doża (mg) u ddetermina l-ġhadd ta' kunjetti mehtieġa għad-doża ta' 10 jew 20 mg/kg abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent. Kull kunjett ta' TEPEZZA fih 500 mg ta' teprotumumab.

Pass 2: Bl-użu ta' teknika asettika xierqa, irrikostitwixxi kull kunjett b'10 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. Kun ċert li l-fluss tad-dilwent ma jkunx immirat got-trab lajofilizzat, li għandu dehra ta' kejk. Thawwad, iżda hallat is-soluzzjoni bil-mod billi ddawwar il-kunjett sakemm jinħall it-trab lajofilizzat. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha volum totali ta' 10.5 mL. Iġbed 10.5 mL tas-soluzzjoni rikostitwita biex tikseb 500 mg. Wara r-rikostituzzjoni, il-konċentrazzjoni finali hija 47.6 mg/L.

Pass 3: Is-soluzzjoni rikostitwita trid tkompli tiġi dilwita f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), qabel l-infużjoni. Biex thejji s-soluzzjoni dilwita, uża boroż tal-infużjoni ta' 100 mL għal doża inqas minn 1 800 mg, u boroż tal-infużjoni ta' 250 mL għal doża ta' 1 800 mg jew

aktar. Biex iżżomm volum kostanti fil-borża tal-infużjoni, għandhom jintużaw siringa u labra sterili biex jitneħħa l-volum ekwivalenti għall-ammont ta' soluzzjoni rikostitwita li għandha tippoġġa fil-borża tal-infużjoni. Il-volum ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) migbud irid jintrema.

Pass 4: Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) rikostitwit(i) abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent (f'kg) u ttrasferih go borża għal infużjoni ġol-vini li jkun fiha soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Hawwad is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq b'mod ġentili. Thawwadx. Jekk tkun fil-frigġ qabel l-ġhoti, halli s-soluzzjoni dilwita tilhaq it-temperatura ambjentali qabel l-infużjoni. Għandha tingħata attenzjoni biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni mhejjija.

Ma giet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn teprotumumab u boroż ta' polyethylene (PE), polyvinyl chloride (PVC), polyurethane (PUR) jew polyolefin (PO) u settijiet għall-ġhoti ġol-vini.

Id-dehra wara r-rikostituzzjoni

Wara r-rikostituzzjoni, TEPEZZA huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, kważi bla kulur jew kemxejn kannella li ma jkunx fiha frak barrani. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ġhoti. Armi s-soluzzjoni jekk ikun fiha l-frak jew jiġi osservat tibdil fil-kulur.

Ħzin tas-soluzzjoni għall-infużjoni rikostitwita u dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett intweriet għal mhux aktar minn 4 sigħat fit-temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C) jew għal mhux aktar minn 48 siegħa fil-kundizzjonijiet tal-ħzin f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita fil-borża tal-infużjoni ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C segwita minn 24 siegħa fil-kundizzjonijiet tal-ħzin fit-temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C).

Mil-lat bijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet tal-ħzin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jkunu seħħew f'kundizzjonijiet asettingati kkontrollati u vvalidati. Jekk tkun fil-frigġ qabel l-ġhoti, is-soluzzjoni dilwita għandha tkun fit-temperatura ambjentali qabel l-infużjoni.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini. M'għandux jingħata bħala push jew bolus ġol-vini.
- Qabel l-infużjoni:
 - it-trab irid jiġi rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet.
 - Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi dilwita aktar f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).
- TEPEZZA m'għandux jingħata ma' prodotti mediċinali oħra mill-istess linja tal-infużjoni.
- Għall-ewwel żewġ infużjonijiet, is-soluzzjoni dilwita trid tingħata ġol-vini fuq mill-inqas 90 minuta. Jekk tkun ittollerata tajjeb, il-ħin minimu għal infużjonijiet sussegwenti jista' jtnaqqas għal 60 minuta.
- Jekk l-infużjoni fuq 60 minuta ma tkunx ittollerata tajjeb, il-ħin minimu għal infużjonijiet sussegwenti għandu jibqa' ta' 90 minuta, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas u hija rakkomandata medikazzjoni minn qabel għal infużjonijiet sussegwenti.

Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-iġijiet lokali.