

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TEPEZZA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg teprotumumabu. Teprotumumab je plně humánní IgG1 monoklonální protilátka produkovaná v buňkách vaječníků křečička čínského rekombinantní DNA technologií.

Rekonstituovaný roztok obsahuje teprotumumab o koncentraci 47,6 mg/ml (500 mg / 10,5 ml).

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,05 mg polysorbátu 20 v 10,5 ml rekonstituovaného objemu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát)

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TEPEZZA je indikován k léčbě dospělých se středně závažnou až závažnou endokrinní orbitopatií (EO).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba tímto léčivým přípravkem musí být zahájena a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou endokrinní orbitopatie. Léčivý přípravek má být podáván zdravotnickým pracovníkem a pod dohledem lékaře, který má přístup k odpovídajícímu lékařskému zázemí ke zvládnutí reakcí souvisejících s infuzí.

Dávkování

Dávkování je založeno na skutečné tělesné hmotnosti pacienta. Doporučená dávka je 10 mg/kg tělesné hmotnosti pro úvodní dávku, po které následuje dávka 20 mg/kg tělesné hmotnosti pro dalších 7 dávek podávaných jednou za tři týdny jako intravenózní infuze.

U prvních 2 infuzí se naředěný roztok podává intravenózní infuzí po dobu nejméně 90 minut. Pokud je infuze dobře snášena, může být 3. až 8. infuze podána během 60 minut každé tři týdny (viz Způsob podání). Klinická odpověď se očekává po 8 dávkách léčby. Pokud se při tomto režimu nedosáhne odpovědi, další dávky se nemají podávat.

Doporučená premedikace

U pacientů, u nichž se vyskytnou bezprostřední hypersenzitivní reakce nebo reakce spojené s infuzí během prvních dvou infuzí teprotumumabu, se doporučuje premedikace antihistaminikem, antipyretikem, kortikosteroidy a/nebo podávání všech následujících infuzí pomalejší rychlostí (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let se nepovažuje za nutné dávku upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Obecně se neočekává, že by porucha funkce ledvin měla významný vliv na farmakokinetiku monoklonálních protilátek. Proto se u pacientů s poruchou funkce ledvin nepovažuje za nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Obecně se neočekává, že by porucha funkce jater měla významný vliv na farmakokinetiku monoklonálních protilátek. Proto se u pacientů s poruchou funkce jater nepovažuje za nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Teprotumumab se nemá používat u dětí od narození do dospívání, dokud není dokončen růst, z důvodu obav o bezpečnost souvisejících s potenciálním snížením kostní hmoty a snížením přírůstku tělesné hmotnosti (viz bod 5.3).

Bezpečnost a účinnost teprotumumabu u dospívajících mladších 18 let, jejichž růst je dokončen, nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

- Tento léčivý přípravek se musí podávat jako intravenózní infuze. Nesmí se podávat jako intravenózní jednorázová nebo bolusová injekce.
- Před infuzí:
 - prášek se musí rekonstituovat s vodou pro injekci.
 - Rekonstituovaný roztok se musí dále naředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Přípravek TEPEZZA se nesmí podávat souběžně s jinými léčivými přípravky za použití stejné infuzní linky.
- U prvních 2 infuzí se naředěný roztok musí podávat intravenózně po dobu nejméně 90 minut. Pokud je přípravek dobře snášen, může být minimální doba následujících infuzí zkrácena na 60 minut.
- Pokud není 60minutová infuze dobře snášena, má minimální doba následujících infuzí zůstat na 90 minutách, rychlost infuze se má snížit a u následujících infuzí se doporučuje podání premedikace.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

Teprotumumab může způsobit reakce související s infuzí. Reakce související s infuzí byly hlášeny přibližně u 4 % pacientů léčených teprotumumabem (viz bod 4.8).

Reakce související s infuzí mohou nastat během kterékoli infuze nebo do 90 minut po infuzi. Pacienti mají být pečlivě monitorováni po celou dobu infuze a 90 minut po jejím dokončení.

Po uplynutí doby monitorování mají být pacienti poučeni, aby kontaktovali své zdravotnické pracovníky, pokud se u nich objeví příznaky reakcí souvisejících s infuzí, včetně přechodné hypertenze, pocitu horka, tachykardie, dušnosti, bolesti hlavy, bolesti břicha, bolesti svalů, palpitací, vyrážky, haptických halucinací, spánkové paralýzy, nazální kongesce, kopřivky nebo průjmu.

Na základě závažnosti reakce související s infuzí má být infuze přerušena nebo ukončena a má být zahájena odpovídající lékařská péče. U pacientů, u nichž dojde k reakci na infuzi, se má zvážit premedikace antihistaminikem, antipyretikem, kortikosteroidem a/nebo podávání všech následných infuzí pomalejší rychlostí.

Porucha sluchu

Teprotumumab může způsobit závažnou poruchu sluchu včetně ztráty sluchu, která může být v některých případech trvalá. Příhody spojené s poruchou sluchu, včetně ztráty sluchu (hlášené jako hluchota, senzorienurální hypakuze, jednostranná hluchota, dysfunkce Eustachovy trubice, patentní Eustachova trubice, hyperakuze, hypakuze, autofonie a tinitus a porucha bubínku), byly pozorovány v klinických studiích (13,8 %) a po uvedení teprotumumabu na trh (viz bod 4.8).

Pacientům se má doporučit, aby o příznacích změněného sluchu neprodleně informovali svého zdravotnického pracovníka.

U pacientů s již existující poruchou sluchu může během léčby teprotumumabem nebo po jejím skončení dojít ke zhoršení známek poruchy sluchu. U těchto pacientů je nutno zvážit poměr přínosů a rizik léčby.

Sluch pacienta se má vyšetřit audiometrií před zahájením léčby (první infuze), během léčby (okolo třetí nebo čtvrté infuze) a po ukončení léčby teprotumumabem. Pokud pacient během léčby zaznamená subjektivní změny sluchu, doporučuje se provést další audiometrické vyšetření podle potřeby. U všech pacientů se doporučuje monitorovat změny sluchu po dobu 6 měsíců po dokončení léčby. U pacientů, u nichž se rozvinou změny sluchu, může být podle uvážení ošetřujícího lékaře potřeba delší období následného sledování.

U pacientů, u nichž dojde ke ztrátě sluchu, která vyžaduje intervenci, omezuje jejich schopnost postarat se o sebe nebo je považována za závažnou, se důrazně doporučuje zvážit ukončení podávání teprotumumabu.

Souběžné léčby

Při současném podávání teprotumumabu u pacientů, kteří dostávají souběžně léčbu, o níž je známo, že způsobuje ototoxicitu (např. aminoglykosidy, vankomycin, chemoterapeutika obsahující platinu, kličková diuretika), je třeba opatrnosti z důvodu potenciálního rizika aditivních účinků na poškození sluchu.

Nebyly identifikovány žádné interakce mezi teprotumumabem a léčivými přípravky, o kterých je známo, že způsobují svalové křeče (např. thyreostatika, fluorochinolony, statiny) (viz bod 4.5).

Hyperglykemie

U pacientů léčených teprotumumabem se může objevit hyperglykemie. Příhody spojené s hyperglykemií zahrnují zvýšenou hladinu glukózy v krvi, diabetes mellitus, poruchu glukózové tolerance a zvýšenou hladinu glykovaného hemoglobinu. Ve dvojité zaslepených klinických hodnoceních EO se u 13,2 % pacientů (z nichž 80 % mělo preexistující prediabetes nebo preexistující diabetes mellitus) vyskytla hyperglykemie nebo příhody související s hyperglykemií. U jednoho pacienta se rozvinula diabetická ketoacidóza. Po uvedení přípravku na trh byly také pozorovány případy hyperosmolárního hyperglykemického stavu u pacientů s prediabetem a diabetem (viz bod 4.8).

Hyperglykemie a související příhody mají být v případě potřeby zvládány pomocí léčivých přípravků ke kontrole glykemie. Pacienti musí být před infuzí vyšetřeni na zvýšenou hladinu glukózy v krvi a příznaky hyperglykemie a během léčby teprotumumabem musí být monitorováni. U pacientů s hyperglykemií nebo s preexistujícím diabetem musí být před zahájením léčby teprotumumabem a v jejím průběhu vhodně kontrolována glykemie (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorování hladiny glukózy v krvi po dobu 6 měsíců po ukončení léčby teprotumumabem.

Exacerbace již existujícího zánětlivého onemocnění střev (IBD)

Teprotumumab může způsobit exacerbaci již existujícího zánětlivého onemocnění střev (IBD). Pacienti s IBD mají být monitorováni, zda u nich nedochází ke vzplanutí onemocnění. Pokud je podezření na zhoršení IBD, má se zvážit ukončení léčby. Pacienti s již existujícím zánětlivým onemocněním střev byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 4.8).

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu alespoň 6 měsíců po posledním podání teprotumumabu (viz bod 4.6).

Další bezpečnostní opatření pro použití

Pacientům se má doporučit, aby během léčby teprotumumabem přestali kouřit a vyhýbali se vysoké intenzitě hluku. Navíc má být před zahájením podávání teprotumumabu a v jeho průběhu odpovídajícím způsobem kontrolován krevní tlak.

Vzdělávací materiály

Všichni lékaři, kteří hodlají předepisovat přípravek TEPEZZA, musí mít k dispozici vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky a musí s nimi být obeznámeni. Lékaři musí s pacientem prodiskutovat přínosy a rizika tohoto léčivého přípravku a poskytnout mu příručku pro pacienta. Pacienti mají být poučeni, aby v případě jakýchkoli známek nebo příznaků poruchy sluchu během léčby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci a mají okamžitě kontaktovat svého ošetřujícího lékaře, pokud otěhotní.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,05 mg polysorbátu 20 v 10,5 ml rekonstituovaného objemu. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že teprotumumab je z oběhu odstraňován proteolytickým katabolismem, neočekávají se žádné metabolické interakce s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % míře těhotenství) před zahájením léčby, během léčby a po dobu 6 měsíců po posledním podání teprotumumabu.

Těhotenství

Nejsou k dispozici adekvátní údaje o použití teprotumumabu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3).

Na základě mechanismu účinku inhibujícího receptor pro inzulinu podobný růstový faktor 1 (IGF-1R) a teratogenních účinků pozorovaných ve vývojových studiích u zvířat může teprotumumab způsobit vrozené vývojové malformace, jako je růstová retardace plodu a vývojové anomálie, pokud je podáván během těhotenství (viz bod 5.3). Přípravek TEPEZZA je proto v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud pacientka otěhotní během podávání přípravku TEPEZZA, léčba se má přerušit a pacientka má být informována o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se teprotumumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Teprotumumab způsobil vývojovou toxicitu u zvířat (viz bod 5.3). V rámci preventivních opatření se tudíž teprotumumab nemá používat v období kojení.

Fertilita

Studie hodnotící účinek teprotumumabu na fertilitu u lidí nebyly provedeny. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o fertilitu (viz bod 5.3). U účastnic ve fertilním věku byly při klinických hodnoceních hlášeny menstruační poruchy (amenorea, dysmenorea, silné menstruační krvácení, hypomenorea, nepravidelná menstruace) (viz bod 4.8).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TEPEZZA má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při používání teprotumumabu byly hlášeny únava a bolesti hlavy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou svalové křeče (27,6 %), průjem (14,5 %), alopecie (13,2 %), hyperglykemie (13,2 %), únava (12,5 %), nauzea (10,5 %) a bolest hlavy (10,5 %).

Nejdůležitější závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny, jsou diabetická ketoacidóza (0,7 %), převodní hluchota (0,7 %), hluchota (1,3 %), jednostranná hluchota (0,7 %), průjem (0,7 %), reakce

související s infuzí (0,7 %), diabetes mellitus (2,6 %) a zánětlivé onemocnění střev (0,7 %), (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a odvozené ze spontánních hlášení jsou uvedeny níže v tabulce 1. Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na 4 placebem kontrolovaných studiích s 285 pacienty (teprotumumab = 152 pacientů; placebo = 133 pacientů). Medián doby expozice pacientů teprotumumabu byl 148 dnů. Frekvence nežádoucích účinků z klinických hodnocení jsou uvedeny na základě frekvence všech nežádoucích příhod, přičemž část těchto příhod může mít jiné příčiny než daný léčivý přípravek, jako například samotné onemocnění, jiná léčba nebo nesouvisející příčiny.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté (> 1/10)	Časté (> 1/100 až < 1/10)	Méně časté (> 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo / z dostupných údajů nelze určit
Infekce a infestace		Covid-19			
Poruchy metabolismu a výživy		Diabetes mellitus ¹ , hyperglykemie ¹ , zvýšená hladina glukózy v krvi ¹ , zvýšená hladina glykovaného hemoglobinu ¹ , porucha glukózové tolerance ¹	Diabetická ketoacidóza ¹		Hyperosmolární hyperglykemický stav ^{1,2}
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Dysgeuzie			
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota, hypakuze, senzorineurální hypakuze, autofonie, dysfunkce Eustachovy trubice, patentní Eustachova trubice, diskomfort v oblasti ucha, tinnitus	Převodní hluchota, jednostranná hluchota, hyperakuze, onemocnění bubínku		
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea		Zánětlivé onemocnění střev ¹		

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté (> 1/10)	Časté (> 1/100 až < 1/10)	Méně časté (> 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo / z dostupných údajů nelze určit
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Suchá kůže, porucha nehtového lůžka, zbarvení nehtů, zlomení nehtu, madaróza	Zarůstající nehet		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče				
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Amenorea, hypomenorea, dysmenorea, nepravidelná menstruace, silné menstruační krvácení			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava				
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Reakce související s infuzí ¹			

¹ Popis vybraných nežádoucích účinků viz níže

² Pozorováno v rámci sledování po uvedení na trh – frekvenci nelze z dostupných údajů určit

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí byly pozorovány u 3,9 % pacientů léčených teprotumumabem a všechny byly mírné nebo střední intenzity a byly přechodné, a v případě potřeby byly úspěšně zvládnuty antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy. V bodech 4.2 a 4.4 jsou uvedena opatření, která mají být přijata v případě výskytu reakcí souvisejících s infuzí.

Porucha sluchu

V klinických studiích zahrnuje porucha sluchu ztrátu sluchu [hypakuzi (5,3 %), tinitus (3,3 %), hluchotu (1,3 %), senzorineurální hypakuzi (1,3 %) a jednostrannou hluchotu (0,7 %), dysfunkci Eustachovy trubice (1,3 %), patentní Eustachovu trubici (1,3 %), autofonii (1,3 %), hyperakuzi (0,7 %) a poruchu bubínku (0,7 %)]. Jeden pacient (0,7 %) s již existující poruchou sluchu hlásil výskyt senzorineurální hypakuze, která vedla k ukončení léčby teprotumumabem. Navíc jeden pacient (0,7 %) s již existující poruchou sluchu hlásil závažnou příhodu převodní hluchoty, která také vedla k ukončení léčby teprotumumabem. Klinické zvládnutí poruchy sluchu viz bod 4.4.

Hyperglykemie

V klinických studiích byly hyperglykemie (5,3 %) a příhody spojené s hyperglykemií, včetně zvýšené hladiny glukózy v krvi (3,3 %), diabetu mellitu (2,6 %), poruchy glukózové tolerance (1,3 %) a zvýšené hladiny glykovaného hemoglobinu (2,0 %), mírné nebo střední závažnosti a byly zvládnuty podle potřeby pomocí léčby používané ke kontrole glykemie. V klinických studiích byla hlášena jedna příhoda diabetické ketoacidózy (0,7 %) u pacienta, který dostal jednorázovou dávku teprotumumabu. Po uvedení na trh byly hlášeny případy hyperosmolárního hyperglykemického stavu. Všechny příhody diabetu mellitu, diabetické ketoacidózy a hyperosmolárního hyperglykemického stavu se vyskytly u pacientů s preexistujícím diabetem nebo preexistujícím prediabetem a dalšími komorbiditami. U

pacientů s diabetem nebo prediabetem ve výchozím stavu může dojít ke zvýšeným hyperglykemickým výkyvům, protože receptory pro inzulin a IGF-1 jsou homologní a sdílejí následné signální dráhy. Doporučení pro léčbu hyperglykemie jsou uvedena v bodě 4.4.

Zánětlivé onemocnění střev (IBD)

U jednoho účastníka léčeného teprotumumabem ve studii TED01RV, který měl již dříve diagnostikované IBD, se vyskytl těžký průjem. Tento závažný nežádoucí účinek (0,7 %) vedl k ukončení léčby, viz bod 4.4.

Alopecie a madaróza

V klinických studiích se u 13,2 % pacientů léčených teprotumumabem vyskytla alopecie a u 2,0 % madaróza. Většina případů byla mírná. U pacientů může po ukončení léčby teprotumumabem přetrvávat problém s vypadáváním vlasů.

Svalové křeče

V klinických studiích byly svalové křeče nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, vyskytly se u 27,6 % pacientů. Některé z těchto příhod se rozvinuly více než 4 měsíce po poslední infuzi a trvaly déle než 3 měsíce. Většina příhod byla mírná, přechodná, spontánně odeznívající a zvládnutelná bez potřeby přerušení léčby teprotumumabem.

Zlomení nehtu

V klinických studiích bylo zlomení nehtu hlášeno u 2,0 % pacientů a některé z těchto příhod trvaly déle než 3 měsíce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Na předávkování teprotumumabem není známo žádné antidotum. Léčba spočívá v ukončení podávání léčivého přípravku a podpůrné léčbě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG13

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku teprotumumabu u pacientů s EO nebyl plně charakterizován. Teprotumumab se váže na IGF-1R a blokuje jeho aktivaci a signalizaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost teprotumumabu byly hodnoceny u 287 pacientů s endokrinní orbitopatií ve čtyřech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J a HZNP-TEP-403).

Ve všech studiích pacienti dostávali teprotumumab podávaný jako úvodní intravenózní infuzi v dávce 10 mg/kg, následovanou infuzemi v dávce 20 mg/kg každé 3 týdny, celkem 8 infuzí.

Pacienti museli být euthyroidní nebo mít hladiny thyroxinu a volného trijodthyroninu o méně než 50 % vyšší nebo nižší než normální hodnoty. Pacienti s optickou neuropatií byli vyloučeni.

Pacienti, kteří podstoupili imunosupresivní léčbu (včetně rituximabu, tocilizumabu nebo jakéhokoli jiného nesteroidního imunosupresivního přípravku během 3 měsíců před screeningem), stejně jako ti, kteří dostávali perorální nebo intravenózní léčbu steroidy během 4 týdnů před zahájením studie, nebyli do studií zařazeni. Navíc byli také vyloučeni pacienti, kteří podstoupili ozařování očníce nebo jakoukoli chirurgickou léčbu endokrinní orbitopatie.

Aktivní endokrinní orbitopatie

Do studií TED01RV, OPTIC a OPTIC-J bylo zařazeno 225 pacientů ve věku 18 let a starších s aktivní endokrinní orbitopatií (111 bylo randomizováno do skupiny s teprotumumabem a 114 do skupiny s placebem).

Pacienti s aktivní endokrinní orbitopatií měli průměrnou dobu od stanovení diagnózy EO 5,74 měsíce, průměrnou proptózu hodnoceného oka 22,52 mm a průměrné klinické skóre aktivity CAS pro hodnocené oko 5,0.

Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění studijní populace ve výchozím stavu ve studiích TED01RV, OPTIC a OPTIC-J byly následující: medián věku 52,0 let (rozmezí 20 až 79 let); 14,2 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších; 72,4 % tvořily ženy; 76,0 % byli nekuřáci.

Primárním cílovým parametrem ve studii TED01RV fáze II byla celková míra odpovědi definovaná jako procento účastníků s ≥ 2 bodovým snížením skóre CAS a ≥ 2 mm snížením naměřené hodnoty proptózy oproti výchozí hodnotě v hodnoceném oku, za předpokladu, že nedošlo k odpovídajícímu zhoršení (≥ 2 bodové zvýšení skóre CAS nebo ≥ 2 mm zvýšení proptózy ve druhém oku) ve 24. týdnu.

Výsledky účinnosti ze studie TED01RV jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2. Přehled parametrů účinnosti ve studii TED01RV ve 24. týdnu (populace ITT)

	Teprotumumab (n = 42)	Placebo (n = 45)	Rozdíl mezi léčbami (95% CI)	p-hodnota
Primární cílový parametr				
Celková míra odpovědi, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Sekundární cílové parametry^b				
Proptóza ve studii (mm), LS průměr	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS v hodnoceném oku, LS průměr	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Změna oproti výchozímu stavu ve vizuální funkci GO-QoL, LS průměr	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = skóre klinické aktivity; CI = interval spolehlivosti; ITT = populace se záměrem léčit; GO-QoL = kvalita života u Gravesovy oftalmopatie; LS = metoda nejmenších čtverců

Poznámka: Uvedené výsledky se týkají hodnoceného oka pro celkovou míru odpovědi a změnu v proptóze oproti výchozímu stavu.

^a P-hodnota byla získána z logistického regresního modelu, ve kterém byly jako kovariáty zahrnuty léčba a status kuřák/nekuřák. Poměr šancí u teprotumumabu oproti placebu byl 8,86 (95% CI [3,29; 23,83]).

^b Pro sekundární cílové parametry byly výsledky analýzy získány ze smíšeného modelu pro opakovaná měření (MMRM) s nestrukturovanou kovarianční maticí, přičemž jako fixní účinky byly použity léčba, status kuřák/nekuřák, hodnota ve výchozím stavu, návštěva, interakce léčby a návštěvy a interakce návštěvy s hodnotou ve výchozím stavu. Změna oproti výchozí hodnotě rovná nule byla dosazena při první výchozí návštěvě u pacientů, u nichž nebylo provedeno hodnocení po výchozím stavu.

Poznámka: Pro proměnné analýzy GO-QoL je transformované skóre součtem skóre z jednotlivých otázek na stupnici od 0 (nejhorší zdravotní stav) do 100 (nejlepší zdravotní stav).

Po 48 týdnech bez léčby si 14 z 29 pacientů, kteří reagovali na léčbu proptózy (48,3 %) ve skupině s teprotumumabem, udrželo status respondéra, zatímco u 11 z 29 (37,9 %) došlo k relapsu. Relaps byl definován jako zvýšení proptózy v hodnoceném oku o ≥ 2 mm oproti 24. týdnu.

Primárním cílovým parametrem ve studiích fáze III OPTIC a OPTIC-J byla míra odpovědi na léčbu proptózy ve 24. týdnu (definována jako podíl pacientů s redukcí proptózy v hodnoceném oku o ≥ 2 mm oproti výchozí hodnotě bez zhoršení (zvýšení o ≥ 2 mm) proptózy ve druhém oku).

Výsledky účinnosti ze studií OPTIC a OPTIC-J jsou shrnuty v tabulkách 3 a 4, v uvedeném pořadí.

Tabulka 3. Přehled parametrů účinnosti ve studii OPTIC ve 24. týdnu (populace ITT)

	Teprotumumab (n = 41)	Placebo (n = 42)	Rozdíl mezi léčbami (95% CI)	p-hodnota
Primární cílový parametr				
Míra odpovědi u proptózy, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Sekundární cílové parametry				
Celková míra odpovědi, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
Míra odpovědi podle CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Změna výchozí hodnoty proptózy (mm) do 24. týdne, LS průměr.	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Míra odpovědi u diplopie, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Změna oproti výchozímu stavu ve vizuální funkci GO-QoL, LS průměr	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Změna oproti výchozímu stavu ve vzhledu GO-QoL, LS průměr	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = skóre klinické aktivity; CI = interval spolehlivosti; GO-QoL = kvalita života u oftalmopatie při Gravesově chorobě;

ITT = populace se záměrem léčit; LS = metoda nejmenších čtverců

Poznámka: Zobrazené výsledky jsou pro hodnocené oko, a to pro míru odpovědi na léčbu proptózy, celkovou míru odpovědi, míru odpovědi na léčbu podle CAS a míru odpovědi na léčbu diplopie.

Celková míra odpovědi = celkové odpovědi jsou definovány jako dosažení snížení CAS o ≥ 2 body a snížení proptózy o ≥ 2 mm oproti výchozí hodnotě za předpokladu, že ve 24. týdnu nedošlo k odpovídajícímu zhoršení (zvýšení o ≥ 2 body/mm) v CAS nebo proptóze u druhého oka.

Míra odpovědi podle CAS = respondéři podle CAS jsou definováni jako pacienti, kteří ve 24. týdnu dosáhli snížení skóre CAS na 0 nebo 1.

Míra odpovědi u diplopie = respondéři u diplopie jsou definováni jako pacienti, kteří ve 24. týdnu dosáhli snížení diplopie o ≥ 1 stupeň v hodnoceném oku, aniž by došlo ke zhoršení alespoň o jeden stupeň v druhém oku.

^a Cochranův-Mantelův-Haenszelův (CMH) test stratifikovaný podle stavu užívání tabáku (kuřák vs. nekuřák).

^b Výsledky získané z analýzy pomocí smíšeného modelu pro opakovaná měření (MMRM) s nestrukturovanou kovarianční maticí, která zahrnuje výchozí hodnotu, status užívání tabáku, léčebnou skupinu, návštěvu, interakce návštěvy s léčbou a návštěvy s výchozí hodnotou. Změna oproti výchozí hodnotě 0 byla dosazena při první návštěvě po výchozí návštěvě pro pacienty, kteří nemají vůbec žádnou hodnotu po výchozím stavu.

^c Hodnoceno pouze na základě těch, kteří měli ve výchozím stavu diplopii.

Ze 34 pacientů, kteří ve 24. týdnu reagovali na léčbu proptózy, došlo u 10 (29,4 %) k relapsu během 48týdenního období sledování bez léčby. Mezi 21 pacienty, kteří byli hodnoceni ve 72. týdnu, si 19 (90,5 %) udrželo status respondéra.

Tabulka 4. Přehled parametrů účinnosti ve studii OPTIC-J ve 24. týdnu (populace ITT)

	Teprotumumab (n = 27)	Placebo (n = 27)	Rozdíl mezi léčbami (95% CI)	p-hodnota
Primární cílový parametr				
Míra odpovědi u proptózy, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Sekundární cílové parametry				
Celková míra odpovědi, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
Míra odpovědi podle CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Změna oproti výchozí hodnotě u proptózy, LS průměr	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = skóre klinické aktivity; CI = interval spolehlivosti; ITT = populace se záměrem léčit; LS = metoda nejmenších čtverců

Poznámka: Zobrazené výsledky se týkají hodnoceného oka, a to míry odpovědi u proptózy, celkové míry odpovědi a míry odpovědi na léčbu podle CAS.

Celková míra odpovědi = celkové odpovědi jsou definovány jako dosažení snížení CAS o ≥ 2 body a snížení proptózy o ≥ 2 mm oproti výchozí hodnotě za předpokladu, že ve 24. týdnu nedošlo k odpovídajícímu zhoršení (zvýšení o ≥ 2 body/mm) v CAS nebo proptóze u druhého oka.

Míra odpovědi podle CAS = respondéři podle CAS jsou definováni jako pacienti, kteří ve 24. týdnu dosáhli snížení skóre CAS na hodnotu 0 nebo 1.

^a p-hodnota byla odhadnuta pomocí Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu, který byl upraven podle stratifikace randomizace (status užívání tabáku).

^b p-hodnota pochází z analýzy smíšeného modelu pro opakovaná měření s nestrukturovanou kovarianční maticí, která zahrnuje změnu oproti výchozí hodnotě jako závislou proměnnou a následující kovariáty: výchozí hodnota, léčebná skupina, status užívání tabáku, návštěva, interakce návštěvy a léčby a interakce návštěvy a výchozí hodnoty.

Chronická endokrinní orbitopatie

Do studie fáze IV (HZNP-TEP-403) bylo zařazeno 62 pacientů s chronickou endokrinní orbitopatií (42 randomizováno do skupiny s teprotumumabem a 20 do skupiny s placebem). Pacienti s chronickou endokrinní orbitopatií měli průměrnou dobu od stanovení diagnózy EO 5,18 roku, průměrnou proptózu hodnoceného oka 24,40 mm a průměrné skóre CAS pro hodnocené oko 0,4. Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu u studijní populace byly: medián věku 49 let (rozmezí: 18 až 75 let); 85,5 % pacientů do 65 let, 14,5 % ve věku 65 let nebo starších; 80,6 % ženy a 87,1 % nekuřáci.

Primárním cílovým parametrem ve studii HZNP-TEP-403 byla průměrná změna oproti výchozí hodnotě u proptózy v hodnoceném oku ve 24. týdnu. Prvním sekundárním cílovým parametrem byla míra odpovědi u proptózy definovaná jako procento účastníků s redukcí proptózy o ≥ 2 mm v hodnoceném oku ve srovnání s výchozí hodnotou, bez zhoršení (zvýšení o ≥ 2 mm) proptózy v druhém oku ve 24. týdnu.

Výsledky účinnosti ze studie HZNP-TEP-403 jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5. Přehled parametrů účinnosti ve studii HZNP-TEP-403 ve 24. týdnu (populace ITT)

	Teprotumumab (n = 42)	Placebo (n = 20)	Rozdíl mezi léčbami (95% CI)	p-hodnota
Primární cílový parametr				
Změna oproti výchozí hodnotě u proptózy ve 24. týdnu, LS průměr	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a

	Teprotumumab (n = 42)	Placebo (n = 20)	Rozdíl mezi léčbami (95% CI)	p-hodnota
Sekundární cílový parametr				
Míra odpovědi u proptózy, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Změna oproti výchozímu stavu ve vizuální funkci GO-QoL, LS průměr	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

CI = interval spolehlivosti; GO-QoL = kvalita života při Gravesově oftalmopatii; LS = metoda nejmenších čtverců

Poznámka: U míry odpovědi byl účastník, který chyběl při hodnocení ve 24. týdnu, považován za nonrespondéra.

Poznámka: Uvedené výsledky se týkají hodnocení oka a změny proptózy ve 24. týdnu ve srovnání s výchozím stavem a míry odpovědi u proptózy.

^a p-hodnota pochází z analýzy pomocí smíšeného modelu pro opakovaná měření s nestrukturovanou kovarianční maticí, která zahrnuje změnu oproti výchozí hodnotě jako závislou proměnnou a následující kovariáty: výchozí hodnota, léčebná skupina, návštěva, interakce návštěvy a léčby a interakce návštěvy a výchozí hodnoty.

^b p-hodnota pochází z Fisherova exaktního testu. Referenční skupina pro analýzu bylo placebo.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TEPEZZA u všech podskupin pediatrické populace v indikaci endokrinní orbitopatie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Imunogenita

V randomizované, placebem kontrolované studii (OPTIC), kde byl teprotumumab podáván intravenózně po dobu 24 týdnů účastníkům s aktivní EO, bylo na následných návštěvách po zahájení léčby 4,9 % (2 z 41) účastníků pozitivně testováno na vazebné protilátky proti léku. Nebylo zjevné, že by ADA měly vliv na účinnost, bezpečnost nebo farmakokinetiku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika teprotumumabu byla popsána dvoukompartmentovým populačním farmakokinetickým (FK) modelem. Na základě údajů od 10 zdravých jedinců (dávka 1 500 mg) po jednorázovém intravenózním podání a 176 pacientů s EO (první infuze v dávce 10 mg/kg následovaná 7 opakovanými dávkami 20 mg/kg každé 3 týdny) vykazuje teprotumumab farmakokinetiku úměrnou dávce. Při dodržení doporučeného dávkovacího režimu (první infuze 10 mg/kg následovaná 7 opakovanými dávkami 20 mg/kg každé 3 týdny) byly průměrné ($\pm$ SD) odhady pro AUC_{ss}, maximální C_{max,ss} a minimální C_{min,ss} koncentrace teprotumumabu 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ h/ml, 675 ($\pm$ 147) μ g/ml a 159 ($\pm$ 38) μ g/ml.

Distribuce

Při dodržení doporučeného dávkovacího režimu teprotumumabu byla populační FK odhadovaná průměrná hodnota ($\pm$ SD) distribučního objemu teprotumumabu 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Biotransformace

Metabolismus teprotumumabu nebyl plně charakterizován. Nicméně se očekává, že teprotumumab je metabolizován prostřednictvím proteolýzy.

Eliminace

Při dodržování doporučeného dávkovacího režimu teprotumumabu byla na základě analýzy populační farmakokinetiky odhadovaná průměrná hodnota ($\pm$ SD) clearance teprotumumabu 0,27 ($\pm$ 0,07) l/den a eliminačního poločasu 22 ($\pm$ 4) dní.

Zvláštní populace

Po podání teprotumumabu nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice teprotumumabu na základě věku (18–80 let), pohlaví, etnického původu, funkce ledvin, hladin bilirubinu, hladin aspartátaminotransferázy (AST) nebo hladin alaninaminotransferázy (ALT). U pacientů s poruchou funkce ledvin a jater se úpravy dávky nepovažují za nutné (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u makaků jávských byla u zvířat při expozici podobné expozici u člověka při navrhované klinické dávce pozorována nikoli nežádoucí reverzibilní atrofie brzlíku, snížená hladina alkalické fosfatázy v séru a nižší přírůstky tělesné hmotnosti.

Karcinogenita a mutagenita

Karcinogenní ani mutagenní potenciál teprotumumabu nebyl hodnocen.

Fertilita

Ve studiích toxicity opakovaných dávek u makaků jávských nebyla pozorována žádná toxicita ani histopatologické nálezy na mužských nebo ženských reprodukčních orgánech.

Embryofetální toxicita

Ve studii embryofetálního vývoje bylo sedmi březím samicím makaků jávských intravenózně podávána jedna dávka teprotumumabu (8,3násobek maximální doporučené dávky u lidí podle AUC) jednou týdně od 20. dne březosti až do konce březosti. Incidence potratů byla vyšší ve skupině léčené teprotumumabem (2 ze 7 plodů; 28,6 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (1 z 6; 16,7 %). Teprotumumab způsobil snížený růst plodu během těhotenství, sníženou velikost a hmotnost plodu při císařském řezu, sníženou hmotnost a velikost placenty a snížený objem plodové vody. Byly pozorovány četné vnější a kosterní abnormality u každého exponovaného plodu, včetně: deformované lebky, blízko posazených očí, mikrogнатie, zašpičatění a zúžení nosu a abnormalit osifikace kostí lebky, části hrudní kosti (sternebry), karpálních kůstek, tarzálních kostí a zubů. Testovaná dávka byla taková, při které nebyly na matce pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Na základě mechanismu účinku teprotumumabu, kterým je inhibice signalizace IGF-1R, může expozice teprotumumabu způsobit poškození plodu.

Toxicita u juvenilních zvířat

U juvenilních (stáří 11–14 měsíců) makaků jávských vedla léčba teprotumumabem po dobu 13 týdnů ke snížení kostní hmoty (obsahu a hustoty minerálů v kostech), zúžení kostí s tenčími kortexy, což bylo přičítáno snížené periostální expanzi, a snížení přírůstků tělesné hmotnosti s určitými známkami reverzibility po 13 týdnech zotavování. Tato zjištění se vyskytla při expozicích podobných expozici u dospělých lidí při navrhované klinické dávce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 20 (E 432)
Dihydrát trehalózy

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Lyofilizovaný prášek v neotevřené injekční lahvičce

3 roky

Rekonstituovaný a naředěný infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce byla prokázána na dobu až 4 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo až 48 hodin při uchovávání při teplotě 2 °C – 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku při použití v infuzním vaku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, následovaných 24 hodinami při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud byl naředěný roztok před podáním uchováván v chladu, má být před infuzí při pokojové teplotě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml injekční lahvička z čirého skla třídy I s šedou zátkou (chlorobutyl potažený fluorotekem) a hliníkovým těsněním s matně červeným polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek TEPEZZA má připravovat zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připraveného roztoku.

Po rekonstituci je teprotumumab téměř bezbarvý nebo nahnědlý, čirý až opalizující roztok bez cizorodých částic. Před podáním se má rekonstituovaný roztok zkontrolovat, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo je pozorována změna barvy, injekční lahvička se má zlikvidovat. Stabilita po rekonstituci viz bod 6.3.

Příprava léčivého přípravku před podáním

Krok 1: Vypočítejte dávku (v mg) a určete počet injekčních lahviček potřebný pro dávku 10 nebo 20 mg/kg na základě tělesné hmotnosti pacienta. Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg teprotumumabu.

Krok 2: S použitím odpovídající aseptické techniky rekonstituujte jednu injekční lahvičku s 10 ml vody pro injekci. Ujistěte se, že proud rozpouštědla nesměruje přímo na lyofilizovaný prášek, který má „koláčovitý“ vzhled. Injekční lahvičkou netřepejte, ale jemně roztok míchejte krouživým pohybem, dokud se lyofilizovaný prášek nerozpustí. Rekonstituovaný roztok má celkový objem 10,5 ml. Odeberte 10,5 ml rekonstituovaného roztoku, abyste získal(a) 500 mg. Po rekonstituci je konečná koncentrace 47,6 mg/ml.

Krok 3: Rekonstituovaný roztok se musí před infuzí dále naředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). K přípravě naředěného roztoku použijte infuzní vaky o objemu 100 ml pro dávku menší než 1 800 mg a infuzní vaky o objemu 250 ml pro dávku rovnou nebo větší než 1 800 mg. K zajištění konstantního objemu v infuzním vaku se má použít sterilní stříkačka a jehla k odebrání vypočítaného objemu odpovídajícího množství rekonstituovaného roztoku, který se má umístit do infuzního vaku. Objem odebraného roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) musí být zlikvidován.

Krok 4: Odeberte požadovaný objem z lahvičky (lahviček) s rekonstituovaným roztokem podle tělesné hmotnosti pacienta (v kg) a přeneste jej do infuzního vaku obsahujícího infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Netřepejte. Pokud byl naředěný roztok před podáním uchováván v chladu, nechte jej před infuzí dosáhnout pokojové teploty. Je třeba dbát na zajištění sterility připraveného roztoku.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi teprotumumabem a polyethylenovými (PE), polyvinylchloridovými (PVC), polyuretanovými (PUR) nebo polyolefinovými (PO) vaky a soupravami pro intravenózní podání.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1941/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Dánsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před použitím přípravku TEPEZZA v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout obsah a formát vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a dalších aspektů programu, s příslušnou národní autoritou.

Vzdělávací program je zaměřen na:

- poskytování informací zdravotnickým pracovníkům o rizicích poškození sluchu a embryofetální toxicity,
- poskytování informací pacientům o rizicích poškození sluchu a embryofetální toxicity.

MAH zajistí, aby ve všech členských státech, kde je přípravek TEPEZZA uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci zapojení do péče o pacienty, kteří budou léčeni přípravkem TEPEZZA, přístup k následujícímu vzdělávacímu balíčku:

- Vzdělávací materiál pro zdravotnické pracovníky
- Informační balíček pro pacienty

Vzdělávací materiál pro zdravotnické pracovníky:

- Souhrn údajů o přípravku
- Průvodce pro zdravotnické pracovníky

• Průvodce pro zdravotnické pracovníky

- Co je známo o bezpečnosti přípravku TEPEZZA ve vztahu k poškození sluchu a embryofetální toxicitě.
- Jak postupovat při časných známkách a příznacích poruchy sluchu.
- Před rozhodnutím o léčbě přípravkem TEPEZZA prodiskutuje lékař s pacientem následující:
 - Přípravek TEPEZZA může způsobit poškození sluchu, a proto je důležité znát známky a příznaky, na které je třeba dávat pozor.
 - Požadavek monitorování poruch sluchu a příslušné péče.
 - Pacient má co nejdříve vyhledat lékařskou pomoc, pokud zaznamená změny sluchu.
 - Přípravek TEPEZZA může poškodit nenarozený plod.
 - Pacientky, které zvažují léčbu přípravkem TEPEZZA, musí informovat lékaře, pokud jsou těhotné.
 - Důležitost používání vhodné antikoncepce během léčby přípravkem TEPEZZA.
 - Pacientky léčené přípravkem TEPEZZA musí neprodleně informovat lékaře, pokud otěhotní.
 - Zdravotnický pracovník poskytne pacientovi příručku pro pacienta a příbalovou informaci.

Informační balíček pro pacienty:

- Příbalová informace
- Příručka pro pacienta
- **Příručka pro pacienta:**
 - Popis rizika poškození sluchu a hlavních známek a příznaků.
 - Popis toho, co dělat v případě výskytu známek a příznaků poškození sluchu.
 - Informace o vyšetření sluchu lékařem před léčbou, během léčby a po léčbě přípravkem TEPEZZA.
 - Pokyny k vyhledání lékařské pomoci v případě, že má pacient problémy se sluchem nebo se jeho stávající problémy se sluchem zhoršují.
 - Informace o riziku poškození nenarozeného dítěte.
 - Pokyny, aby pacientky před zahájením léčby přípravkem TEPEZZA informovaly lékaře, pokud jsou těhotné.
 - Pokyny ohledně vhodné antikoncepce během léčby přípravkem TEPEZZA.
 - Pokyny, aby pacientky okamžitě informovaly lékaře, pokud během používání přípravku TEPEZZA otěhotní.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPEZZA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
teprotumumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg teprotumumabu.
Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje teprotumumab o koncentraci 47,6 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 20 (E432), dihydrát trehalózy. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1941/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPEZZA 500 mg prášek pro koncentrát
teprotumumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg teprotumumabu.
Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje teprotumumab o koncentraci 47,6 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 20 (E432), dihydrát trehalózy. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

i.v. po rekonstituci a naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Informace o době použitelnosti naředěného léku viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1941/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

TEPEZZA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok teprotumumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek TEPEZZA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek TEPEZZA
3. Jak se přípravek TEPEZZA podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TEPEZZA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek TEPEZZA a k čemu se používá

Přípravek TEPEZZA obsahuje teprotumumab, typ proteinu (monoklonální protilátky).

Tento léčivý přípravek se používá u dospělých k léčbě středně závažné až závažné endokrinní orbitopatie (EO).

EO je autoimunitní onemocnění, při kterém imunitní systém (přirozená obrana těla) napadá svaly a tuk kolem očí. Protein zvaný IGF-1R se nachází ve svalectech a tuku kolem očí. U lidí s EO imunitní systém aktivuje IGF-1R, což způsobuje zánět a otok, který může tláčit oči dopředu, což vede k jejich vypoulení. Může také způsobit dvojité vidění a v závažných případech může způsobit trvalé poškození zraku.

Léčivá látka v přípravku TEPEZZA, teprotumumab, blokuje protein IGF-1R, což zabraňuje imunitnímu systému v napadání svalů a tukových tkání kolem očí, a tak pomáhá snížit otok, zmírnit tlak kolem očí a zlepšit příznaky onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek TEPEZZA

Nepoužívejte přípravek TEPEZZA

- jestliže jste alergický(á) na teprotumumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná (viz bod „Těhotenství, kojení a antikoncepce“).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek TEPEZZA podán.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku TEPEZZA se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte v anamnéze problémy se sluchem nebo pokud používáte sluchadla,
- jste citlivý(á) na hlasité zvuky,
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo prediabetes (stav předcházející cukrovce),
- máte zánětlivé onemocnění střev,
- jste těhotná nebo plánujete otěhotnět,
- kouříte,
- jste někdy měl(a) vysoký krevní tlak.

Před zahájením léčby máte přestat kouřit a lékař možná bude muset sledovat Váš krevní tlak před léčbou i během ní.

Lékař Vám vysvětlí přínosy a rizika přípravku TEPEZZA a poskytne Vám „příručku pro pacienta“, která Vám pomůže porozumět riziku vzniku problémů se sluchem a nutnosti používat během léčby účinnou antikoncepci.

Reakce související s infuzí

Během infuze a 90 minut po ní budete sledován(a), zda se u Vás neobjeví reakce na infuzi. Pokud se u Vás vyskytnou příznaky reakce související s infuzí, zejména pokud k tomu dojde po období sledování, ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru. Příznaky reakcí souvisejících s infuzí jsou uvedeny v bodu 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)

Přípravek TEPEZZA může způsobit zvýšení hladin cukru v krvi, zejména pokud již máte diabetes nebo prediabetes (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Lékař nebo zdravotní sestra Vám budou kontrolovat hladinu cukru v krvi před zahájením léčby, během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení. Pokud není hladina cukru v krvi dobře kontrolována současnou léčbou diabetu, obraťte se na svého lékaře. Je důležité zajistit, aby byla hladina cukru v krvi před zahájením léčby přípravkem TEPEZZA správně léčena.

Problémy se sluchem

Přípravek TEPEZZA může způsobit potíže se sluchem včetně závažné ztráty sluchu, která může být trvalá. Příznaky problémů se sluchem jsou uvedeny v bodu 4 „Možné nežádoucí účinky“. Pokud již máte problémy se sluchem, známky a příznaky se mohou během léčby nebo po ní zhoršit. Pokud si kdykoli všimnete jakýchkoli změn svého sluchu, kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

Během léčby se vyhýbejte hlasitým zvukům. Váš sluch bude sledován pomocí vyšetření sluchu před zahájením léčby, během ní a po jejím skončení.

Lékař rozhodne, zda jsou potřeba další vyšetření sluchu, a bude sluch nadále monitorovat po dobu 6 měsíců po skončení léčby. Pokud u Vás dojde ke ztrátě sluchu, která vyžaduje lékařské ošetření, ovlivňuje schopnost vykonávat každodenní činnosti nebo se zhoršuje, lékař může léčbu přípravkem TEPEZZA ukončit.

Zánětlivé onemocnění střev

Přípravek TEPEZZA může zhoršit již existující zánětlivé onemocnění střev (IBD); zánět tlustého střeva a konečníku, včetně ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby. Pokud si během léčby všimnete jakýchkoli známek vzplanutí IBD (viz bod 4), informujte svého lékaře nebo co nejdříve vyhledejte lékařskou pomoc.

Děti a dospívající

Přípravek TEPEZZA se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let. Bezpečnost a přínos tohoto léčivého přípravku nebyly u těchto skupin pacientů stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek TEPEZZA

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje i léčivé přípravky získané bez lékařského předpisu a rostlinné léčivé přípravky.

Je důležité informovat svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky, které mohou ovlivnit sluch, jako například:

- některá antibiotika (např. aminoglykosidy nebo vankomycin),
- léčivé přípravky obsahující platinu používané k léčbě zhoubného nádorového onemocnění,
- tablety na odvodnění (kličková diuretika) používané k odstranění přebytečné tekutiny.

Použití těchto přípravků současně s přípravkem TEPEZZA může zvýšit riziko problémů se sluchem.

Těhotenství, kojení a antikoncepce

Těhotenství

Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento léčivý přípravek používat.

Pokud jste těhotná, tento přípravek nepoužívejte. Přípravek TEPEZZA může poškodit nenarozené dítě.

Antikoncepce

Pokud můžete otěhotnět, je nutné, abyste během léčby přípravkem TEPEZZA a ještě nejméně 6 měsíců po jejím ukončení používala vhodnou antikoncepci.

Kojení

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud kojíte. Není známo, zda tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka, a riziko pro kojené dítě není známo. Pokud plánujete kojít, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem TEPEZZA můžete pociťovat únavu nebo bolesti hlavy. To může ovlivnit vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud máte tyto známky a příznaky, neříd'te motorová vozidla ani neobsluhujte stroje.

Přípravek TEPEZZA obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,05 mg polysorbátu 20 v každých 10,5 ml objemu. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké známé alergie.

3. Jak se přípravek TEPEZZA podává

Tento léčivý přípravek se podává ve zdravotnickém zařízení pod dohledem zdravotnického odborníka.

Dostanete osm infuzí podávaných jednou za tři týdny. Dávka přípravku TEPEZZA závisí na tělesné hmotnosti.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám tento léčivý přípravek podají formou intravenózní infuze („kapačky“ do žíly). Lékař určí dobu trvání infuze.

Jestliže je podáno příliš mnoho přípravku TEPEZZA

Přípravek TEPEZZA je podáván zdravotnickými pracovníky a je nepravděpodobné, že byste dostal(a) příliš velkou dávku. Pokud by k tomu došlo, lékař bude sledovat, zda se u Vás případně nevyskytnou známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a v případě potřeby bude tyto příznaky léčit.

Jestliže je vynechána dávka přípravku TEPEZZA

Pokud vynecháte dávku, okamžitě kontaktujte svého lékaře, požádejte ho o radu a domluvte si další termín pro podání přípravku TEPEZZA. Lékař rozhodne, kdy Vám má být podána další dávka.

Jestliže jste ukončil(a) léčbu přípravkem TEPEZZA

Neukončujte léčbu přípravkem TEPEZZA, pokud se o tom neporadíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás během infuze nebo po ní vyskytne některý z následujících příznaků, ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru:

Reakce související s infuzí (časté, mohou postihnout až 1 osobu z 10)

Mohou se u Vás vyskytnout příznaky jako:

- potíže s dýcháním nebo bolest na hrudi,
- zčervenání nebo zrudnutí kůže nebo vyrážka,
- zimnice nebo třes,
- pocit na zvracení,
- točení hlavy,
- rychlý srdeční tep,
- ztráta vědomí.

Pokud se u Vás objeví kterékoliv z následujících známek a příznaků, ihned kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte nejbližší pohotovost:

Velmi vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)

Přípravek TEPEZZA může způsobit nekontrolovanou vysokou hladinu cukru v krvi, zejména pokud již máte diabetes nebo prediabetes. Pokud se u Vás objeví známky velmi vysoké hladiny cukru v krvi včetně následujících, ihned informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo vyhledejte nejbližší pohotovost:

- diabetická ketoacidóza (méně časté: může postihnout až 1 osobu ze 100) – potenciálně život ohrožující stav u lidí s diabetem, kdy nedostatek inzulínu způsobuje zvýšení hladiny cukru a ketolátů v krvi. Počáteční příznaky zahrnují pocit velké žízně a častější močení než obvykle. Mohou se u Vás vyskytnout další příznaky jako pocit na zvracení, zvracení, pocit únavy nebo zmatenosti, bolest břicha, rychlejší nebo hlubší dýchání a dech s ovocným zápachem.

- hyperosmolární hyperglykemický stav (není známo, frekvenci z dostupných údajů nelze určit) – závažný stav, který nastává, když se hladina cukru v krvi extrémně zvýší na několik dní nebo týdnů, což vede k těžké dehydrataci a zmatenosti.

Pokud se u Vás objeví kterýkoliv z následujících známek a příznaků, co nejdříve kontaktujte svého lékaře:

Problémy se sluchem

Mohou se u Vás vyskytnout příznaky jako:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- pocit ucpaných uší nebo tlak v uchu (nepříjemný pocit v uchu),
- částečná nebo celková ztráta sluchu,
- ušní šelest (tinitus),
- slyšení vlastního hlasu hlasitěji než obvykle,
- tlumený sluch.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- poškození ušního bubínku,
- zvýšená citlivost na určité zvuky.

Zhoršení zánětlivého onemocnění střev (méně časté, může postihnout až 1 osobu ze 100)

Známky mohou zahrnovat zvýšený počet řídkých stolic s bolestí nebo křečemi břicha nebo krev ve stolici.

Více informací viz také bod 2 „Upozornění a opatření“.

Další nežádoucí účinky:

Většina následujících nežádoucích účinků je mírná až středně závažná.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- svalové křeče,
- průjem,
- ztráta vlasů,
- pocit extrémní únavy nebo nedostatku energie,
- pocit na zvracení,
- bolest hlavy.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- suchá kůže,
- změna vnímání chuti,
- covid-19,
- vysoká hladina cukru v krvi,
- úbytek tělesné hmotnosti,
- diabetes mellitus,
- třepení, lámání nebo oddělování nehtů od nehtového lůžka,
- ztráta obočí nebo řas,
- prediabetes,
- změna barvy nehtů,
- vynechání jedné nebo více menstruací,
- nepravidelné menstruace,
- silné menstruace,

- slabší menstruace,
- bolest nebo křeče během menstruace.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- zarostlý nehet.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek TEPEZZA uchovávat

Přípravek TEPEZZA budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek TEPEZZA obsahuje

- Léčivou látkou je teprotumumab.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg teprotumumabu.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 20 (E432) a dihydrát trehalózy. Viz bod 2 „Přípravek TEPEZZA obsahuje polysorbát“.

Jak přípravek TEPEZZA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek TEPEZZA je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, který se dodává ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou obsahující 500 mg teprotumumabu. Prášek je bílý až téměř bílý a dodává se v injekční lahvičce k jednorázovému podání. Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemsko

Výrobce

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

Výrobce

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dávkování a způsob podání

Přípravek TEPEZZA má připravovat zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připraveného roztoku.

Příprava léčivého přípravku před podáním

Krok 1: Vypočítejte dávku (v mg) a určete počet injekčních lahviček potřebný pro dávku 10 nebo 20 mg/kg na základě tělesné hmotnosti pacienta. Jedna injekční lahvička s přípravkem TEPEZZA obsahuje 500 mg teprotumumabu.

Krok 2: S použitím odpovídající aseptické techniky rekonstituujte jednu injekční lahvičku s 10 ml vody pro injekci. Ujistěte se, že proud rozpouštědla nesměruje přímo na lyofilizovaný prášek, který má „koláčovitý“ vzhled. Injekční lahvičkou netřepejte, ale jemně roztok míchejte krouživým pohybem, dokud se lyofilizovaný prášek nerozpustí. Rekonstituovaný roztok má celkový objem 10,5 ml. Odeberte 10,5 ml rekonstituovaného roztoku, abyste získal(a) 500 mg. Po rekonstituci je konečná koncentrace 47,6 mg/ml.

Krok 3: Rekonstituovaný roztok se musí před infuzí dále naředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). K přípravě naředěného roztoku použijte infuzní vaky o objemu 100 ml

pro dávku menší než 1 800 mg a infuzní vaky o objemu 250 ml pro dávku rovnou nebo větší než 1 800 mg. K zajištění konstantního objemu v infuzním vaku se má použít sterilní stříkačka a jehla k odebrání objemu odpovídajícího množství rekonstituovaného roztoku, který se má umístit do infuzního vaku. Objem odebraného roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) musí být zlikvidován.

Krok 4: Odeberte požadovaný objem z injekční lahvičky (injekčních lahviček) s rekonstituovaným roztokem podle tělesné hmotnosti pacienta (v kg) a přeneste jej do infuzního vaku obsahujícího infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Netřeptejte. Pokud byl naředěný roztok před podáním uchováván v chladu, nechte jej před infuzí dosáhnout pokojové teploty. Je třeba dbát na zajištění sterility připraveného roztoku.

Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi teprotumumabem a polyethylenovými (PE), polyvinylchloridovými (PVC), polyuretanovými (PUR) nebo polyolefinovými (PO) vaky a soupravami pro intravenózní podání.

Vzhled po rekonstituci

Po rekonstituci je přípravek TEPEZZA téměř bezbarvý nebo nahnědlý, čirý až opalizující roztok bez cizorodých částic. Před podáním se má rekonstituovaný roztok zkontrolovat, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo je pozorována změna barvy, roztok zlikvidujte.

Uchovávání rekonstituovaného a naředěného infuzního roztoku

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce byla prokázána na dobu až 4 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo až 48 hodin při uchovávání při teplotě 2 °C – 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku při použití v infuzním vaku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C následovaných 24 hodinami při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud byl naředěný roztok před podáním uchováván v chladu, má být před infuzí při pokojové teplotě.

Způsob podání

- Tento léčivý přípravek se musí podávat jako intravenózní infuze. Nesmí se podávat jako intravenózní jednorázová/bolusová injekce.
- Před infuzí:
 - prášek se musí rekonstituovat s vodou pro injekci.
 - Rekonstituovaný roztok se musí dále naředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Přípravek TEPEZZA se nesmí podávat souběžně s jinými léčivými přípravky za použití stejné infuzní linky.
- První 2 infuze se naředěný roztok musí podávat intravenózně po dobu nejméně 90 minut. Pokud je přípravek dobře snášen, může být minimální doba pro následné infuze zkrácena na 60 minut.
- Pokud není 60minutová infuze dobře snášena, má minimální doba pro následné infuze zůstat na 90 minutách, rychlost infuze se má snížit a pro následné infuze se doporučuje premedikace.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.