

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

TEPEZZA 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 500 mg de teprotumumab. Teprotumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

La solución reconstituida contiene 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) de teprotumumab.

### Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 1,05 mg de polisorbato 20 por cada 10,5 ml de volumen reconstituido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado)

Polvo blanco a blanquecino liofilizado.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

TEPEZZA está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea (EOT) de moderada a grave.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea. Debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con acceso a la asistencia médica adecuada para el tratamiento de las reacciones relacionadas con la perfusión.

#### Posología

La dosis se basa en el peso corporal real del paciente. La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal para la dosis inicial seguida de 7 dosis adicionales de 20 mg/kg de peso corporal administradas una vez cada tres semanas mediante perfusión intravenosa.

Para las primeras 2 perfusiones, la solución diluida se administra mediante perfusión intravenosa durante al menos 90 minutos. Si se toleran bien, las perfusiones 3 a 8 podrán administrarse durante 60 minutos cada tres semanas (ver Forma de administración). Se espera que se produzca una respuesta clínica tras 8 dosis de tratamiento. No se deben administrar más dosis si no se consigue respuesta con esta pauta.

### Premedicación recomendada

En los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad inmediata o reacciones relacionadas con la perfusión durante las dos primeras perfusiones de teprotumumab, se recomienda premedicación con un antihistamínico, antipirético, corticoesteroides y/o administrar todas las perfusiones posteriores a una velocidad de perfusión más lenta (ver sección 4.4).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

En general, no se espera que la insuficiencia renal tenga un efecto significativo sobre la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

En general, no se espera que la insuficiencia hepática tenga un efecto significativo sobre la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se debe utilizar teprotumumab en niños desde el nacimiento a la adolescencia antes de que se haya completado el crecimiento debido a problemas de seguridad relacionados con una posible disminución de la masa ósea y a una disminución en los aumentos de peso (ver sección 5.3).

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de teprotumumab en adolescentes cuyo crecimiento se haya completado antes de los 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

- Este medicamento se debe administrar mediante perfusión intravenosa. No debe administrarse como inyección intravenosa ni como bolo intravenoso.
- Antes de la perfusión:
  - el polvo se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables.
  - la solución reconstituida debe diluirse adicionalmente con una solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- TEPEZZA no se debe administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Para las primeras 2 perfusiones, la solución diluida se debe administrar por vía intravenosa durante al menos 90 minutos. Si se tolera bien, el tiempo mínimo para las perfusiones posteriores podrá reducirse a 60 minutos.
- Si la perfusión de 60 minutos no se tolera bien, el tiempo mínimo para las perfusiones posteriores se debe mantener en 90 minutos, la velocidad de perfusión se debe reducir y se recomienda premedicación para las perfusiones posteriores.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6).

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### Reacciones relacionadas con la perfusión

Teprotumumab puede causar reacciones a la perfusión. Se han notificado reacciones a la perfusión en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con teprotumumab (ver sección 4.8).

Se pueden producir reacciones a la perfusión durante cualquiera de las perfusiones o en los 90 minutos posteriores a la misma. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión y durante los 90 minutos siguientes a la finalización de esta.

Tras el periodo de vigilancia, se debe advertir a los pacientes que contacten con un profesional sanitario si observan síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión, como hipertensión transitoria, sensación de calor, taquicardia, disnea, cefalea, dolor abdominal, dolor muscular, palpitaciones, exantema, alucinaciones táctiles, parálisis del sueño, congestión nasal, urticaria o diarrea.

Basándose en la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, esta se interrumpirá temporal o permanentemente y se debe establecer un tratamiento médico adecuado. En pacientes que experimenten una reacción a la perfusión se debe considerar la posibilidad de administrar premedicación con un antihistamínico, antipirético, corticoesteroide y/o administrar todas las perfusiones posteriores a una velocidad de perfusión más lenta.

### Deterioro auditivo

Teprotumumab puede causar un deterioro auditivo grave que incluya pérdida de audición, que en algunos casos puede ser permanente. Se han observado acontecimientos asociados con el deterioro auditivo que incluyen pérdida de audición (notificada como sordera, hipoacusia neurosensorial, sordera unilateral, disfunción de la trompa de Eustaquio, trompa de Eustaquio patulosa, hiperacusia, hipoacusia, autofonía y acúfenos y trastornos de la membrana timpánica) en ensayos clínicos (13,8%) y en la experiencia poscomercialización con teprotumumab (ver sección 4.8).

Se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los síntomas de alteraciones en la audición a un profesional sanitario.

En los pacientes con deterioro auditivo previo, se puede producir un empeoramiento de los síntomas de esta afección durante o tras la finalización del tratamiento con teprotumumab. Se tendrá en cuenta el perfil beneficio-riesgo del tratamiento en estos pacientes.

La capacidad auditiva del paciente se evaluará mediante una audiometría antes de empezar el tratamiento (primera perfusión), durante el tratamiento (en torno a la tercera o cuarta perfusión) y tras finalizar el tratamiento con teprotumumab. Si un paciente experimenta cambios de audición subjetivos durante el tratamiento, se recomienda realizar evaluaciones audiométricas adicionales, si es necesario. Se recomienda controlar los cambios de audición en todos los pacientes durante un periodo de 6 meses después de la finalización del tratamiento. Puede ser necesario un periodo de seguimiento prolongado para los pacientes que desarrollen cambios de audición, a criterio del médico responsable del tratamiento.

Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con teprotumumab en los pacientes que experimenten una pérdida de audición que requiera intervención médica, limite su capacidad para el cuidado personal o se considere profunda.

### Tratamientos concomitantes

Deberá tenerse precaución cuando se administre teprotumumab con otros medicamentos en pacientes que estén recibiendo tratamientos concomitantes que se sabe causan ototoxicidad (p. ej., aminoglucósidos, vancomicina, medicamentos para quimioterapia con platino, diuréticos de asa) debido al posible riesgo de efectos acumulativos sobre el deterioro auditivo.

No se han identificado interacciones entre teprotumumab y medicamentos que se sabe causan espasmos musculares (p. ej., fármacos antitiroideos, fluoroquinolonas, estatinas) (ver sección 4.5).

### Hiperglucemia

Se puede producir hiperglucemia en los pacientes tratados con teprotumumab. Entre los acontecimientos asociados con la hiperglucemia se incluyen glucosa en sangre elevada, diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa y hemoglobina glucosilada aumentada. En ensayos clínicos doble ciego para la EOT, el 13,2% de los pacientes (el 80% de los cuales presentaban prediabetes o diabetes mellitus preexistentes) experimentaron hiperglucemia o acontecimientos asociados con hiperglucemia. Un paciente desarrolló cetoacidosis diabética. En el ámbito de la poscomercialización, también se han observado casos de estado hiperglucémico hiperosmolar en pacientes con prediabetes y diabetes (ver sección 4.8).

Si fuera necesario, la hiperglucemia y los acontecimientos relacionados se deben tratar con medicamentos para el control glucémico. Se evaluará a los pacientes ante elevaciones de la glucemia y síntomas de hiperglucemia antes de la perfusión y se debe realizar un seguimiento durante el tratamiento con teprotumumab. Los pacientes con hiperglucemia y diabetes preexistente deberán someterse a un control de la glucemia adecuado antes y durante el tratamiento con teprotumumab (ver sección 4.8). Se recomienda un seguimiento de la glucemia durante 6 meses tras la finalización del tratamiento con teprotumumab.

### Exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) preexistente

Teprotumumab puede causar una exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) preexistente. Se realizará un seguimiento de los pacientes con EII ante posibles brotes de la enfermedad. Si se sospecha de exacerbación de la EII, se debe considerar la interrupción permanente del tratamiento. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal preexistente fueron excluidos de los estudios (ver sección 4.8).

### Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos 6 meses después de la última administración de teprotumumab (ver sección 4.6).

### Precauciones de uso adicionales

Se aconsejará a los pacientes que dejen de fumar y eviten ruidos de alta intensidad durante el tratamiento con teprotumumab. Adicionalmente, se controlará adecuadamente la presión arterial antes y durante el tratamiento con teprotumumab.

### Material informativo

Deberá garantizarse que todos los médicos que tengan la intención de prescribir TEPEZZA hayan recibido y estén familiarizados con el material informativo para profesionales sanitarios. Los médicos deberán hablar sobre los beneficios y riesgos de este medicamento con el paciente y proporcionarles la guía del paciente. Se debe indicar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si experimentan cualquier signo o síntoma de deterioro auditivo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ponerse en contacto de inmediato con el médico responsable de su tratamiento si se quedan embarazadas.

#### Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 1,05 mg de polisorbato 20 por cada 10,5 ml de volumen reconstituido. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Puesto que teprotumumab se elimina de la circulación mediante catabolismo proteolítico, no se prevén interacciones metabólicas con otros medicamentos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces (métodos que tengan una tasa de embarazo inferior al 1%) antes del inicio, durante el tratamiento, y en los 6 meses posteriores a la última administración de teprotumumab.

##### Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de teprotumumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para el desarrollo (ver sección 5.3).

Basándose en el mecanismo de acción de inhibición del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1R) y los efectos teratogénos observados en estudios de desarrollo animal, teprotumumab puede causar malformaciones congénitas como retraso en el crecimiento fetal y anomalías en el desarrollo si se administra durante el embarazo (ver sección 5.3). Por tanto, TEPEZZA está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con TEPEZZA, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento y se advertirá a la paciente de los posibles riesgos para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si teprotumumab se excreta en la leche materna. Teprotumumab induce toxicidad para el desarrollo en animales (ver sección 5.3). Por tanto, como medida de precaución, no se debe utilizar teprotumumab durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de teprotumumab sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad (ver sección 5.3). Durante los ensayos clínicos, entre las participantes en edad fértil se notificaron trastornos menstruales (amenorrea, dismenorrea, sangrado menstrual intenso, hipomenorrea, menstruación irregular) (ver sección 4.8).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de TEPEZZA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado fatiga y cefaleas debidas al uso de teprotumumab (ver sección 4.8).

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son espasmos musculares (27,6%), diarrea (14,5%), alopecia (13,2%), hiperglucemia (13,2%), fatiga (12,5%), náuseas (10,5%) y cefalea (10,5%).

Las reacciones adversas graves más importantes que se han notificado son cetoacidosis diabética (0,7%), sordera conductiva (0,7%), sordera (1,3%), sordera unilateral (0,7%), diarrea (0,7%), reacciones relacionadas con la perfusión (0,7%), diabetes mellitus (2,6%) y enfermedad inflamatoria intestinal (0,7%) (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

A continuación, en la tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y derivadas de notificaciones espontáneas. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en 4 estudios controlados con placebo en los que se incluyeron a 285 pacientes (teprotumumab = 152 pacientes; placebo = 133 pacientes). La mediana de exposición de los pacientes a teprotumumab fue de 148 días. Las frecuencias de reacciones adversas a partir de ensayos clínicos se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por cualquier causa, donde una proporción de los acontecimientos de una reacción adversa pueden tener otras causas distintas al medicamento, como la enfermedad, otros tratamientos o causas no relacionadas.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); muy raras ( $< 1/10\,000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. Reacciones adversas**

| <b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b> | <b>Muy frecuentes (<math>&gt; 1/10</math>)</b> | <b>Frecuentes (<math>&gt; 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>                                                                                                                                        | <b>Poco frecuentes (<math>&gt; 1/1\,000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Raras (<math>&gt; 1/10\,000</math> a <math>&lt; 1/1\,000</math>)</b> | <b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                           |                                                | COVID-19                                                                                                                                                                                                    |                                                                               |                                                                         |                                                                                      |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición          |                                                | Diabetes mellitus <sup>1</sup> , hiperglucemia <sup>1</sup> , glucosa elevada en sangre <sup>1</sup> , hemoglobina glucosilada elevada <sup>1</sup> , alteración de la tolerancia a la glucosa <sup>1</sup> | Cetoacidosis diabética <sup>1</sup>                                           |                                                                         | Estado hiperglucémico hiperosmolar <sup>1,2</sup>                                    |
| Trastornos del sistema nervioso                       | Cefalea                                        | Disgeusia                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |                                                                         |                                                                                      |

| <b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>                                | <b>Muy frecuentes (&gt; 1/10)</b> | <b>Frecuentes (&gt; 1/100 a &lt; 1/10)</b>                                                                                                                   | <b>Poco frecuentes (&gt; 1/1 000 a &lt; 1/100)</b>                                       | <b>Raras (&gt; 1/10 000 a &lt; 1/1 000)</b> | <b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del oído y del laberinto                                                  |                                   | Sordera, hipoacusia, hipoacusia neurosensorial, autofonía, disfunción de la trompa de Eustaquio, trompa de Eustaquio patulosa, molestia en el oído, tinnitus | Sordera conductiva, sordera unilateral, hiperacusia, trastornos de la membrana timpánica |                                             |                                                                                      |
| Trastornos gastrointestinales                                                        | Diarrea, náuseas                  |                                                                                                                                                              | Enfermedad inflamatoria intestinal <sup>1</sup>                                          |                                             |                                                                                      |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                                        | Alopecia                          | Piel seca, trastorno del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, onicoclasia, madarosis                                                                  | Uña encarnada                                                                            |                                             |                                                                                      |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                               | Espasmos musculares               |                                                                                                                                                              |                                                                                          |                                             |                                                                                      |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                                      |                                   | Amenorrea, hipomenorrea, dismenorrea, menstruación irregular, sangrado menstrual intenso                                                                     |                                                                                          |                                             |                                                                                      |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                    | Fatiga                            |                                                                                                                                                              |                                                                                          |                                             |                                                                                      |
| Exploraciones complementarias                                                        |                                   | Peso disminuido                                                                                                                                              |                                                                                          |                                             |                                                                                      |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |                                   | Reacción relacionada con la perfusión <sup>1</sup>                                                                                                           |                                                                                          |                                             |                                                                                      |

<sup>1</sup> Ver a continuación la descripción de reacciones adversas seleccionadas

<sup>2</sup> Observado en el ámbito de la poscomercialización; no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

Se observaron reacciones relacionadas con la perfusión en el 3,9% de los pacientes tratados con teprotumumab y todas ellas fueron de intensidad leve o moderada y transitorias, y se trataron con éxito con antihistamínicos y/o corticoesteroides, si era necesario. Ver en las secciones 4.2 y 4.4 las medidas a tomar en caso de reacciones relacionadas con la perfusión.

### *Deterioro auditivo*

En los estudios clínicos, el deterioro auditivo incluye pérdida de audición [hipoacusia (5,3%), acúfenos (3,3%), sordera (1,3%), hipoacusia neurosensorial (1,3%) y sordera unilateral (0,7%), disfunción de la trompa de Eustaquio (1,3%), trompa de Eustaquio patulosa (1,3%), autofonía (1,3%), hiperacusia (0,7%) y trastornos de la membrana timpánica (0,7%)]. Se notificó un acontecimiento de hipoacusia neurosensorial en un paciente (0,7%) con deterioro auditivo preexistente, que motivó la interrupción permanente del tratamiento con teprotumumab. Adicionalmente, se notificó un acontecimiento grave de sordera conductiva en un paciente (0,7%) con deterioro auditivo preexistente que también dio lugar a la interrupción permanente del tratamiento con teprotumumab. Ver en la sección 4.4 la información sobre el manejo clínico del deterioro auditivo.

### *Hiperglucemia*

En los estudios clínicos, la hiperglucemia (5,3%) y los acontecimientos asociados con hiperglucemia, que incluyen glucosa elevada en sangre (3,3%), diabetes mellitus (2,6%), alteración de la tolerancia a la glucosa (1,3%) y hemoglobina glucosilada aumentada (2,0%), fueron de intensidad leve a moderada y se trataron, si era necesario, con tratamientos utilizados para el control glucémico. Se notificó un acontecimiento de cetoacidosis diabética (0,7%) en estudios clínicos en un paciente que recibió una única dosis de teprotumumab. Se han notificado casos en el ámbito poscomercialización de estado hiperglucémico hiperosmolar. Todos los acontecimientos de diabetes mellitus, cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar se produjeron en pacientes con diabetes o prediabetes preexistentes, así como con otras comorbilidades. Los pacientes con diabetes o prediabetes al inicio del tratamiento pueden experimentar un aumento en las variaciones hiperglucémicas, ya que los receptores de insulina y de IGF-1 son homólogos y comparten puntos posteriores en las rutas de señalización. En la sección 4.4 se proporcionan recomendaciones para el tratamiento de la hiperglucemia.

### *Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)*

En el estudio TED01RV, un participante tratado con teprotumumab, que presentaba EII preexistente, experimentó diarrea grave. Esta reacción adversa grave (0,7%) llevó a la interrupción permanente del tratamiento, ver sección 4.4.

### *Alopecia y madarosis*

En los estudios clínicos, el 13,2% de los pacientes tratados con teprotumumab experimentó alopecia, y el 2,0% experimentó madarosis. La mayoría de los casos fueron leves. Los pacientes pueden experimentar pérdidas de pelo no resueltas tras la finalización del tratamiento con teprotumumab.

### *Espasmos musculares*

En los estudios clínicos, los espasmos musculares fueron los acontecimientos adversos más frecuentes, produciéndose en un 27,6% de los pacientes. Algunos de estos acontecimientos se desarrollaron pasados más de 4 meses después de la última perfusión y duraron más de 3 meses. La mayoría de los acontecimientos fueron leves, transitorios, de resolución espontánea y controlables sin necesidad de interrumpir el tratamiento con teprotumumab.

### *Onicoclasia*

En los estudios clínicos, se notificó onicoclasia en un 2,0% de los pacientes y algunos de estos acontecimientos duraron más de 3 meses.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

No se conoce antídoto para la sobredosis de teprotumumab. El tratamiento consiste en la interrupción permanente del tratamiento con el fármaco y terapia de apoyo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG13

#### Mecanismo de acción

No se ha caracterizado por completo el mecanismo de acción de teprotumumab en pacientes con EOT. Teprotumumab se une a IGF-1R y bloquea su activación y señalización.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de teprotumumab se evaluó en 287 pacientes con enfermedad ocular tiroidea en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J y HZNP-TEP-403).

En todos los estudios, los pacientes recibieron teprotumumab que se administró como una perfusión intravenosa inicial de 10 mg/kg seguida de perfusiones de 20 mg/kg cada 3 semanas hasta un total de 8 perfusiones.

Los pacientes debían ser eutiroides o presentar niveles de tiroxina y triyodotironina libre inferiores al 50% por encima o por debajo de los límites normales. Se excluyó a los pacientes con neuropatía óptica.

En los estudios no se incluyeron pacientes que habían recibido tratamientos inmunosupresores (como rituximab, tocilizumab o cualquier otro fármaco inmunosupresor no esteroideo durante los 3 meses previos a la selección), así como aquellos que habían utilizado esteroides por vía oral o intravenosa durante las 4 semanas previas a la selección. Asimismo, se excluyó también a los pacientes que se habían sometido a radiación orbital o a cualquier tratamiento quirúrgico relacionado con la enfermedad ocular tiroidea.

#### *Enfermedad ocular tiroidea activa*

En los estudios TED01RV, OPTIC y OPTIC-J se incluyeron 225 pacientes de 18 años de edad o mayores con enfermedad ocular tiroidea activa (111 asignados aleatoriamente al tratamiento con teprotumumab y 114 a placebo).

Los pacientes con enfermedad ocular tiroidea activa presentaban un tiempo medio desde el diagnóstico de la EOT de 5,74 meses, una proptosis media en el ojo en estudio de 22,52 mm y una puntuación de actividad clínica según clasificación CAS (*Clinical Activity Score*) media en el ojo en estudio de 5,0.

Las características demográficas y de la enfermedad basales de la población en estudio de los estudios TED01RV, OPTIC y OPTIC-J fueron: mediana de edad de 52,0 años (intervalo de 20 a 79); el 14,2% de los pacientes tenían 65 años o más; el 72,4% eran mujeres y el 76,0% no fumadores.

La variable principal del estudio en fase II TED01RV fue la tasa global de respondedores, definida como el porcentaje de participantes con una reducción en la CAS  $\geq 2$  puntos y una reducción  $\geq 2$  mm en la medición de la proptosis con respecto al valor basal en el ojo en estudio, siempre que no se

observara el correspondiente deterioro (aumento  $\geq 2$  puntos en la CAS o aumento  $\geq 2$  mm en la proptosis en el otro ojo) en la semana 24.

En la tabla 2 se resumen los resultados de eficacia del estudio TED01RV.

**Tabla 2. Resumen de los parámetros de eficacia del estudio TED01RV en la semana 24 (población ITT)**

|                                                                                   | <b>Teprotumumab<br/>(N = 42)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 45)</b> | <b>Diferencia entre<br/>tratamientos<br/>(IC del 95%)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Variable principal</b>                                                         |                                  |                             |                                                           |                          |
| Tasa global de respondedores, %                                                   | 69,0                             | 20,0                        | 48,9<br>(30,2; 67,6)                                      | < 0,001 <sup>a</sup>     |
| <b>Variables secundarias<sup>b</sup></b>                                          |                                  |                             |                                                           |                          |
| Proptosis en el ojo en estudio (mm), media de MC                                  | -2,95                            | -0,30                       | -2,65<br>(-3,38; -1,92)                                   | < 0,001                  |
| CAS en el ojo en estudio, media de MC                                             | -4,04                            | -2,49                       | -1,55<br>(-2,17; -0,94)                                   | < 0,001                  |
| Variación con respecto al valor basal en la función visual de GO-QoL, media de MC | 24,31                            | 9,70                        | 14,61<br>(4,37; 24,84)                                    | 0,006                    |

CAS = puntuación de actividad clínica; IC = intervalo de confianza; ITT = por intención de tratar; GO-QoL = cuestionario de calidad de vida en la oftalmopatía de Graves; MC = mínimos cuadrados

Nota: Los resultados mostrados corresponden al ojo en estudio para la tasa global de respondedores y la variación en la proptosis con respecto al valor basal.

<sup>a</sup> El valor de *p* se obtuvo a partir de un modelo de regresión logística con el tratamiento y el tabaquismo como covariables. El cociente de probabilidades de teprotumumab con respecto al placebo fue de 8,86 (IC del 95% [3,29; 23,83]).

<sup>b</sup> Para las variables secundarias, los resultados del análisis se obtuvieron a partir de un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) con una matriz de covarianza no estructurada utilizando como efectos fijos el tratamiento, el tabaquismo, el valor basal, la visita, la interacción entre tratamiento y visita y la interacción entre visita y valor basal. Se imputó una variación con respecto al valor basal de cero en la primera visita basal para aquellos pacientes sin evaluaciones posbasales.

Nota: Para las variables de análisis de la GO-QoL, una puntuación transformada es la suma de las puntuaciones de las preguntas individuales en una escala de 0 (peor salud) a 100 (mejor salud).

Después de 48 semanas sin tratamiento, 14 de los 29 pacientes que mostraron respuesta en la proptosis (48,3%) del grupo de teprotumumab mantuvieron el estado de respondedores y 11 de los 29 (37,9%) experimentaron una recaída. La recaída se definió como un aumento de la proptosis de  $\geq 2$  mm a partir de la semana 24 en el ojo en estudio.

La variable principal en los estudios en fase III OPTIC y OPTIC-J era la tasa de respondedores para la proptosis en la semana 24 (definido como la proporción de pacientes con una reducción de la proptosis  $\geq 2$  mm con respecto al valor basal en el ojo en estudio, sin deterioro (aumento  $\geq 2$  mm) en la proptosis del otro ojo).

Los resultados de la eficacia de los estudios OPTIC y OPTIC-J se resumen en las tablas 3 y 4, respectivamente.

**Tabla 3. Resumen de los parámetros de eficacia del estudio OPTIC en la semana 24 (población ITT)**

|                                                                                                | <b>Teprotumumab<br/>(N = 41)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 42)</b> | <b>Diferencia entre<br/>tratamientos<br/>(IC del 95%)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Variable principal</b>                                                                      |                                  |                             |                                                           |                          |
| Tasa de respondedores para proptosis, %                                                        | 82,9                             | 9,5                         | 73,5<br>(58,9; 88,0)                                      | < 0,001 <sup>a</sup>     |
| <b>Variables secundarias</b>                                                                   |                                  |                             |                                                           |                          |
| Tasa global de respondedores, %                                                                | 78,0                             | 7,1                         | 70,8<br>(55,9; 85,8)                                      | < 0,001 <sup>a</sup>     |
| Tasa de respondedores según CAS, %                                                             | 58,5                             | 21,4                        | 36,0<br>(17,4; 54,7)                                      | < 0,001 <sup>a</sup>     |
| Variación con respecto al valor basal en la proptosis (mm) hasta la semana 24, media de MC     | -2,82                            | -0,54                       | -2,28<br>(-2,77; -1,80)                                   | < 0,001 <sup>b</sup>     |
| Tasa de respondedores para diplopía, % <sup>c</sup>                                            | 67,9                             | 28,6                        | 39,3<br>(15,6; 63,0)                                      | < 0,001 <sup>a</sup>     |
| Variación con respecto al valor basal en la subescala de función visual de GO-QoL, media de MC | 15,40                            | 2,86                        | 12,54<br>(3,14; 21,94)                                    | 0,010 <sup>b</sup>       |
| Variación con respecto al valor basal en la subescala de aspecto de GO-QoL, media de MC        | 18,84                            | 0,37                        | 18,47<br>(9,95; 27,00)                                    | < 0,001 <sup>b</sup>     |

CAS = puntuación de actividad clínica; IC = intervalo de confianza; GO-QoL = cuestionario de calidad de vida en la oftalmopatía de Graves; ITT = por intención de tratar; MC = mínimos cuadrados

Nota: Se muestran los resultados correspondientes a la tasa de respondedores para proptosis, la tasa global de respondedores, la tasa de respondedores según CAS y la tasa de respondedores para diplopía en el ojo en estudio.

Tasa global de respondedores = los respondedores totales se definen como aquellos que consiguen una reducción en la CAS  $\geq 2$  puntos y una reducción  $\geq 2$  mm en la proptosis con respecto al valor basal, siempre que no se observe el correspondiente deterioro (aumento  $\geq 2$  puntos/mm) en la CAS o en la proptosis en el otro ojo en la semana 24.

Tasa de respondedores según CAS = los respondedores según CAS se definen como aquellos que consiguen una reducción hasta una CAS de 0 o 1 en la semana 24.

Tasa de respondedores para diplopía = los respondedores para diplopía se definen como aquellos que consiguen una reducción de la diplopía  $\geq 1$  grado en el ojo en estudio sin empeoramiento en al menos un grado en el otro ojo en la semana 24.

<sup>a</sup> Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada según el estado de tabaquismo (fumador frente a no fumador).

<sup>b</sup> Resultados obtenidos del análisis mediante un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) con una matriz de covarianza no estructurada que incluía valor basal, tabaquismo, grupo de tratamiento, visita, interacción entre tratamiento y visita e interacción entre visita y valor basal. Se imputó una variación con respecto al valor basal de 0 en la primera visita posbasal para cualquier paciente sin ningún valor posbasal.

<sup>c</sup> Evaluado exclusivamente en los pacientes que presentaban diplopía al inicio del estudio.

De los 34 pacientes que mostraron respuesta en la proptosis en la semana 24, 10 (29,4%) experimentaron recaída durante el seguimiento sin tratamiento de 48 semanas. Entre los 21 pacientes evaluados en la semana 72, 19 (90,5%) mantuvieron su estado de respondedores.

**Tabla 4. Resumen de los parámetros de eficacia del estudio OPTIC-J en la semana 24 (población ITT)**

|                                                                    | <b>Teprotumumab<br/>(N = 27)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 27)</b> | <b>Diferencia entre tratamientos<br/>(IC del 95%)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Variable principal</b>                                          |                                  |                             |                                                       |                          |
| Tasa de respondedores para proptosis, %                            | 88,9                             | 11,1                        | 77,8<br>(60,7; 94,8)                                  | < 0,0001 <sup>a</sup>    |
| <b>Variables secundarias</b>                                       |                                  |                             |                                                       |                          |
| Tasa global de respondedores, %                                    | 77,8                             | 3,7                         | 74,1<br>(56,9; 91,3)                                  | < 0,0001 <sup>a</sup>    |
| Tasa de respondedores según CAS, %                                 | 59,3                             | 22,2                        | 37,0<br>(12,5; 61,6)                                  | 0,0031 <sup>a</sup>      |
| Variación con respecto al valor basal en la proptosis, media de MC | -2,36                            | -0,37                       | -1,99<br>(-2,75; -1,22)                               | < 0,0001 <sup>b</sup>    |

CAS = puntuación de actividad clínica; IC = intervalo de confianza; ITT = por intención de tratar; MC = mínimos cuadrados  
Nota: Se muestran los resultados correspondientes a la tasa de respondedores para proptosis, tasa global de respondedores y tasa de respondedores según CAS en el ojo en estudio.

Tasa global de respondedores = los respondedores totales se definen como aquellos que consiguen una reducción en la CAS  $\geq 2$  puntos y una reducción  $\geq 2$  mm en la proptosis con respecto al valor basal, siempre que no se observe el correspondiente deterioro (aumento  $\geq 2$  puntos/mm) en la CAS o en la proptosis en el otro ojo en la semana 24.

Tasa de respondedores según CAS = los respondedores según CAS se definen como aquellos que consiguen una reducción hasta una CAS de 0 o 1 en la semana 24.

<sup>a</sup> El valor de *p* se estimó a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada según el factor de estratificación para la asignación aleatoria (estado de tabaquismo).

<sup>b</sup> El valor de *p* se obtiene del análisis mediante un modelo mixto de medidas repetidas con una matriz de varianza-covarianza no estructurada que incluye la variación con respecto al valor basal como variable dependiente y las siguientes covariables: valor basal, grupo de tratamiento, estado de tabaquismo, visita, interacción entre tratamiento y visita e interacción entre visita y valor basal.

### *Enfermedad ocular tiroidea crónica*

En el estudio de fase IV (HZNP-TEP-403) se incluyó a 62 pacientes con enfermedad ocular tiroidea crónica (42 asignados aleatoriamente al grupo de teprotumumab y 20 al grupo de placebo). Los pacientes con enfermedad ocular tiroidea crónica presentaban un tiempo medio desde el diagnóstico de la EOT de 5,18 años, una proptosis media en el ojo en estudio de 24,40 mm y una CAS media en el ojo en estudio de 0,4. Las características demográficas y de la enfermedad basales de la población del estudio fueron: mediana de edad de 49 años (intervalo: 18 a 75); 85,5% de los pacientes menores de 65 años, 14,5% de los pacientes con 65 años o más; 80,6% mujeres y 87,1% no fumadores.

La variable principal del estudio HZNP-TEP-403 era la variación media con respecto al valor basal en la proptosis del ojo en estudio en la semana 24. La primera variable secundaria era la tasa de respondedores para proptosis definida como el porcentaje de participantes que presentaban una reducción  $\geq 2$  mm de la proptosis del ojo en estudio con respecto al valor basal, sin deterioro (aumento  $\geq 2$  mm) de la proptosis en el otro ojo en la semana 24.

En la tabla 5 se resumen los resultados de eficacia del estudio HZNP-TEP-403.

**Tabla 5. Resumen de los parámetros de eficacia del estudio HZNP-TEP-403 en la semana 24 (población ITT)**

|                                                                                                | <b>Teprotumumab<br/>(N = 42)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 20)</b> | <b>Diferencia entre<br/>tratamientos<br/>(IC del 95%)</b> | <b>Valor de p</b>   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Variable principal</b>                                                                      |                                  |                             |                                                           |                     |
| Variación con respecto al valor basal en la proptosis en la semana 24, media de MC             | -2,41                            | -0,92                       | -1,48<br>(-2,28; -0,69)                                   | 0,0004 <sup>a</sup> |
| <b>Variable secundaria</b>                                                                     |                                  |                             |                                                           |                     |
| Tasa de respondedores para proptosis, %                                                        | 61,9                             | 25,0                        | 36,9<br>(5,4; 59,2)                                       | 0,0134 <sup>b</sup> |
| Variación con respecto al valor basal en la subescala de función visual de GO-QoL, media de MC | 8,73                             | 2,41                        | 6,31<br>(0,57; 12,06)                                     | 0,0318 <sup>a</sup> |

IC = intervalo de confianza; GO-QoL = cuestionario de calidad de vida en la oftalmopatía de Graves; ITT = por intención de tratar; MC = mínimos cuadrados

Nota: Para el cálculo de las tasas de respondedores, se consideró no respondedor a un participante que no acudió a la evaluación de la semana 24.

Nota: Se muestran los resultados correspondientes a la variación con respecto al valor basal del estudio en la proptosis en la semana 24 y la tasa de respondedores para proptosis en el ojo en estudio.

<sup>a</sup> El valor de *p* se obtiene del análisis mediante un modelo mixto de medidas repetidas con una matriz de varianza-covarianza no estructurada que incluye la variación con respecto al valor basal como variable dependiente y las siguientes covariables: valor basal, grupo de tratamiento, visita, interacción entre tratamiento y visita e interacción entre visita y valor basal.

<sup>b</sup> El valor de *p* se obtiene a partir de la prueba exacta de Fisher. El grupo de placebo se consideró el grupo de referencia para el análisis.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TEPEZZA en todos los grupos de la población pediátrica en la enfermedad ocular tiroidea (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### Inmunogenicidad

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo (OPTIC) en el que se administró teprotumumab por vía intravenosa a participantes con EOT activa durante un periodo de 24 semanas, el 4,9% de los participantes (2 de 41) mostraron resultados positivos en la prueba de anticuerpos antifármaco (AAF) en las visitas posteriores a la basal. No se observó un efecto aparente de los AAF sobre la eficacia, la seguridad o la farmacocinética del fármaco.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de teprotumumab se ha descrito según un modelo farmacocinético (FC) poblacional bicompartimental. Según los datos obtenidos en 10 sujetos sanos (dosis de 1 500 mg) a los que se administró una única dosis por vía intravenosa y 176 pacientes con EOT (primera perfusión a 10 mg/kg seguida de 7 dosis repetidas de 20 mg/kg cada 3 semanas), teprotumumab seguía una farmacocinética proporcional a la dosis. Siguiendo la pauta posológica recomendada (primera perfusión de 10 mg/kg seguida de 7 dosis repetidas de 20 mg/kg cada 3 semanas), las estimaciones de la media ( $\pm$  DE) de las concentraciones del AUC<sub>ee</sub>, C<sub>máx,ee</sub> y C<sub>min,ee</sub> de teprotumumab fueron 139 ( $\pm$  27) mg  $\times$  h/ml, 675 ( $\pm$  147)  $\mu$ g/ml y 159 ( $\pm$  38)  $\mu$ g/ml, respectivamente.

### Distribución

Siguiendo la pauta posológica de teprotumumab recomendada, la media ( $\pm$  DE) estimada de la FC poblacional para el volumen de distribución de teprotumumab fue de 6,76 ( $\pm$  1,17) l.

### Biotransformación

El metabolismo de teprotumumab no se ha caracterizado por completo. No obstante, se prevé que teprotumumab se metabolice mediante proteólisis.

### Eliminación

Siguiendo la pauta posológica de teprotumumab recomendada, la media ( $\pm$  DE) estimada de la FC poblacional para el aclaramiento de teprotumumab fue de 0,27 ( $\pm$  0,07) l/día y para la semivida de eliminación de 22 ( $\pm$  4) días.

### Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de teprotumumab tras la administración del anticuerpo monoclonal según la edad del paciente (18-80 años), sexo, etnia, función renal, niveles de bilirrubina, niveles de aspartato aminotransferasa (AST) o de alanina aminotransferasa (ALT). No se consideró necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal y hepática (ver sección 4.2).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en macacos se observaron atrofia tímica reversible no adversa, disminución de la fosfatasa alcalina sérica y aumentos menores del peso corporal en animales con una exposición similar a la exposición en humanos a la dosis clínica propuesta.

### Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se ha evaluado la carcinogenicidad ni la mutagenicidad de teprotumumab.

### Fertilidad

No se observaron hallazgos histopatológicos ni toxicidad en los órganos reproductores masculinos o femeninos en estudios de toxicidad de dosis repetidas en macacos.

### Toxicidad embriofetal

En un estudio de desarrollo embriofetal, a siete macacos hembra preñadas se les administró teprotumumab por vía intravenosa a un nivel de dosis 8,3 veces la dosis máxima recomendada en humanos según el AUC, una vez a la semana desde el día 20 de la gestación hasta el final de la gestación. La incidencia de abortos fue más alta en el grupo tratado con teprotumumab (2 de 7 fetos, 28,6%) en comparación con el grupo de control (1 de 6; 16,7%). Teprotumumab redujo el crecimiento fetal durante la gestación, el tamaño y el peso del feto en el momento de la cesárea, el peso y el tamaño de la placenta y el volumen de líquido amniótico. Se observaron múltiples anomalías externas y óseas en cada feto expuesto; entre ellas: deformación del cráneo, ojos demasiado juntos, micrognatia, nariz puntiaguda y estrecha y anomalías de osificación de los huesos del cráneo, esternones, carpos, tarsos y dientes. La dosis de ensayo fue la dosis sin efecto adverso observado para la madre.

Según el mecanismo de acción de teprotumumab, que es la inhibición de la señalización de IGF-1R, la exposición a este anticuerpo monoclonal puede causar daños al feto.

## Toxicidad en animales jóvenes

En macacos jóvenes (de 11 a 14 meses de edad), el tratamiento con teprotumumab durante 13 semanas causó disminución de la masa ósea (contenido y densidad mineral ósea), estrechamiento de los huesos con cortezas más delgadas debido a una reducción del espesor del periostio y disminución del aumento del peso corporal con algunos signos de reversibilidad tras 13 semanas de recuperación. Estos resultados se produjeron a exposiciones similares a las que se producen en adultos humanos a la dosis clínica propuesta.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Histidina  
Clorhidrato de histidina monohidrato  
Polisorbato 20 (E432)  
Trehalosa dihidrato

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Polvo liofilizado en vial sin abrir

4 años

#### Solución para perfusión reconstituida y diluida

Se ha demostrado que la estabilidad fisicoquímica en uso de la solución reconstituida en el vial se mantiene hasta 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o hasta 48 horas en condiciones de conservación entre 2 °C y 8 °C.

Se ha demostrado que la estabilidad fisicoquímica en uso de la solución diluida en la bolsa de perfusión se mantiene durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C, seguido de 24 horas en condiciones de conservación a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso serán responsabilidad del usuario y no deberían prolongarse más de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si la solución diluida estaba refrigerada antes de su administración, deberá llevarse a temperatura ambiente antes de la perfusión.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I transparente de 20 ml, con tapón de color gris (clorobutilo recubierto de FluroTec) y precinto de aluminio flip-off de polipropileno de color rojo mate.

Cada caja contiene un único vial.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

TEPEZZA se debe preparar por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica que garantice la esterilidad de la solución preparada.

Tras su reconstitución, teprotumumab es una solución de transparente a opalescente, prácticamente incolora o con un ligero color marrón y libre de partículas extrañas. La solución reconstituida se debe inspeccionar antes de su administración para detectar partículas o cambio de color. Descartar el vial si contiene partículas o se observa un cambio de color. Consultar en la sección 6.3 la información sobre la estabilidad tras la reconstitución.

### Preparación del medicamento antes de su administración

Paso 1: Calcule la dosis (mg) y determine el número de viales necesarios para la dosis de 10 o 20 mg/kg según el peso del paciente. Cada vial contiene 500 mg de teprotumumab.

Paso 2: Utilizando una técnica aséptica adecuada, reconstituya cada vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables. Asegúrese de no dirigir el flujo de diluyente sobre el polvo liofilizado, que tiene un aspecto esponjoso. No agite el vial, sino que haga girar suavemente la solución girando el vial hasta que el polvo liofilizado se disuelva. La solución reconstituida tendrá un volumen de 10,5 ml. Tome 10,5 ml de solución reconstituida para obtener 500 mg. Tras la reconstitución, la concentración final será de 47,6 mg/ml.

Paso 3: Antes de la perfusión, la solución reconstituida se debe diluir con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Para preparar la solución diluida, utilice bolsas de perfusión de 100 ml para dosis inferiores a 1 800 mg y de 250 ml para dosis iguales o superiores a 1 800 mg. Para mantener un volumen constante en la bolsa de perfusión, utilice una jeringa y aguja estériles para extraer el volumen calculado equivalente a la cantidad de solución reconstituida que debe añadirse en la bolsa de perfusión. El volumen de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) retirado se debe desechar.

Paso 4: Extraiga el volumen necesario del vial o los viales reconstituidos en función del peso del paciente (en kg) y transfíralo a una bolsa para perfusión intravenosa con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Mezcle la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad. No la agite. Si la solución diluida está refrigerada antes de su administración, espere a que alcance la temperatura ambiente antes de la perfusión. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre teprotumumab y las bolsas y equipos de administración intravenosa de polietileno (PE), polivinilcloruro (PVC), poliuretano (PUR) o poliolefina (PO).

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1941/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19/junio/2025

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

AGC Biologics A/S  
Vandtårnsvej 83B  
Søborg 2860  
Dinamarca

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del uso de TEPEZZA en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El programa informativo tiene como objetivo:

- Proporcionar información a los profesionales sanitarios sobre los riesgos del deterioro auditivo y la toxicidad embriofetal.
- Proporcionar información a los pacientes sobre los riesgos del deterioro auditivo y la toxicidad embriofetal.

El TAC deberá garantizar que en cada Estado Miembro en el que se comercialice TEPEZZA, todos los profesionales sanitarios que participen en la atención de los pacientes que vayan a ser tratados con este fármaco tengan acceso a los siguientes materiales informativos:

- Material informativo para profesionales sanitarios
- Dossier informativo para pacientes

#### **Material informativo para profesionales sanitarios:**

- Ficha técnica o resumen de las características del producto
- Guía para profesionales sanitarios

#### **• Guía para profesionales sanitarios**

- Información sobre la seguridad de TEPEZZA en relación con el deterioro auditivo y la toxicidad embriofetal.
- Tratamiento de los signos y síntomas iniciales de deterioro auditivo.
- Antes de tomar la decisión sobre el tratamiento con TEPEZZA, el médico hablará con el paciente sobre los siguientes aspectos:
  - TEPEZZA puede provocar deterioro auditivo e información sobre los signos y síntomas que hay que tener en cuenta.
  - Necesidad de realizar un seguimiento del deterioro auditivo y tratamiento adecuado.
  - El paciente deberá buscar atención médica tan pronto como experimente cambios en su audición.
  - TEPEZZA puede dañar al feto.

- Las pacientes que estén considerando el tratamiento con TEPEZZA deberán informar al médico si están embarazadas.
- Importancia de utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con TEPEZZA.
- Las pacientes en tratamiento con TEPEZZA deberán informar al médico lo antes posible si se quedan embarazadas.
- El profesional sanitario proporcionará al paciente la guía para el paciente y el prospecto.

**Dossier informativo para el paciente:**

- Prospecto
- Guía para el paciente
- **Guía para el paciente:**
  - Descripción del riesgo de deterioro auditivo y los signos y síntomas clave.
  - Descripción de cómo proceder si se observan signos y síntomas de deterioro auditivo.
  - Información sobre la evaluación de la audición por parte del médico antes, durante y después del tratamiento con TEPEZZA.
  - Indicaciones para buscar atención médica si presenta problemas de audición o empeoramiento de problemas previos.
  - Información sobre el riesgo para el feto.
  - Indicaciones para informar al médico si se queda embarazada antes de iniciar el tratamiento con TEPEZZA.
  - Indicaciones sobre métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con TEPEZZA.
  - Indicaciones para informar al médico lo antes posible si se queda embarazada durante el tratamiento con TEPEZZA.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA EXTERIOR

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEPEZZA 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
teprotumumab

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 500 mg de teprotumumab.  
Tras la reconstitución, cada vial contiene 47,6 mg/ml de teprotumumab.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, polisorbato 20 (E432), trehalosa dihidrato. Consultar el prospecto para obtener más información.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión  
1 vial

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso tras reconstitución y dilución.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

#### 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amgen Europe B.V.,  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1941/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

### ETIQUETA DEL VIAL

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEPEZZA 500 mg polvo para concentrado  
teprotumumab

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 500 mg de teprotumumab.  
Tras la reconstitución, cada vial contiene 47,6 mg/ml de teprotumumab.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, polisorbato 20 (E432), trehalosa dihidrato. Consultar el prospecto para obtener más información.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.  
1 vial

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IV tras reconstitución y dilución  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP  
Lea en el prospecto el periodo de validez del medicamento diluido.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1941/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **TEPEZZA 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión teprotumumab**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es TEPEZZA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren TEPEZZA
3. Cómo se administra TEPEZZA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TEPEZZA
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es TEPEZZA y para qué se utiliza**

TEPEZZA contiene teprotumumab, un tipo de proteína (anticuerpo monoclonal).

Este medicamento se usa en adultos para tratar la enfermedad ocular tiroidea de moderada a grave (EOT).

La EOT es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune (las defensas naturales del organismo) ataca a los músculos y a la grasa que rodea los ojos. En los músculos y en la grasa que rodea los ojos se encuentra una proteína llamada IGF-1R. En las personas con EOT, el sistema inmune activa la IGF-1R, lo que provoca una inflamación e hinchazón que puede empujar a los ojos hacia delante, haciendo que sobresalgan. Esto también puede producir visión doble y, en los casos graves, causar daños permanentes en la visión.

El principio activo de TEPEZZA, teprotumumab, bloquea la proteína IGF-1R, impidiendo que el sistema inmune ataque a los músculos y los tejidos grasos que rodean los ojos, lo que ayuda a reducir la hinchazón, aliviar la presión alrededor de los ojos y mejorar los síntomas de la enfermedad.

#### **2. Qué necesita saber antes de que le administren TEPEZZA**

##### **No use TEPEZZA**

- si es alérgico a teprotumumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada (ver sección «Embarazo, lactancia y anticoncepción»).

Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir TEPEZZA.

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar TEPEZZA si:

- tiene antecedentes de problemas de audición o si utiliza audífonos
- le molestan los ruidos fuertes
- padece diabetes o prediabetes
- padece enfermedad inflamatoria intestinal
- está embarazada o está planificando tener un bebé
- fuma
- alguna vez ha tenido hipertensión

Debe dejar de fumar antes del inicio del tratamiento, y también es posible que el médico tenga que controlar su presión arterial antes y durante el tratamiento.

Su médico le explicará los beneficios y riesgos de TEPEZZA y le proporcionará una «Guía para el paciente» que le ayudará a comprender el riesgo de desarrollar problemas de audición y la necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

### Reacciones relacionadas con la perfusión

Se le realizará un seguimiento durante la perfusión y durante los 90 minutos posteriores para comprobar si desarrolla una reacción a la perfusión. Hable con su médico o enfermero si desarrolla síntomas de una reacción relacionada con la perfusión, en particular si ocurre después del periodo de vigilancia. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la perfusión se enumeran en la sección 4 «Posibles efectos adversos».

### Niveles de azúcar en sangre elevados (hiperglucemia)

TEPEZZA puede provocar un aumento de los niveles de azúcar en sangre, especialmente si ya padece diabetes o prediabetes (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»).

Su médico o enfermero comprobará sus niveles de azúcar en sangre antes del inicio del tratamiento, durante el mismo y hasta de 6 meses después de que lo termine. Hable con su médico si sus niveles de azúcar en sangre no están bien controlados con su medicación actual para la diabetes. Es importante que se asegure de que sus niveles de azúcar en sangre estén adecuadamente controlados antes de iniciar el tratamiento con TEPEZZA.

### Problemas de audición

TEPEZZA puede provocar problemas de audición, como pérdida de audición grave, que puede ser permanente. Los síntomas de los problemas de audición se incluyen en la sección 4 «Posibles efectos adversos». Si ya tiene problemas de audición, es posible que sus síntomas empeoren durante o después del tratamiento. Póngase en contacto con su médico lo antes posible si detecta cambios en su audición en cualquier momento.

Debe evitar los ruidos fuertes durante el tratamiento. Se realizará un seguimiento de su audición mediante una prueba antes del inicio del tratamiento, durante el mismo y tras su finalización.

Su médico decidirá si son necesarias más pruebas de audición y controlará su audición durante 6 meses tras la finalización del tratamiento. Si experimenta pérdida de audición que requiera tratamiento médico, afecte a su capacidad para realizar sus tareas cotidianas o simplemente esté empeorando, el médico podrá interrumpir su tratamiento con TEPEZZA.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

TEPEZZA puede empeorar una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) existente; inflamación del colon y el recto, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Si durante el tratamiento nota cualquier signo de exacerbación de la EII (ver sección 4), consulte con su médico o busque asistencia médica lo antes posible.

## **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de TEPEZZA en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y el beneficio de este medicamento en esta población de pacientes.

## **Otros medicamentos y TEPEZZA**

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin prescripción médica y productos de herbolario.

Es importante que informe a su médico si está tomando medicamentos que pueden afectar a su audición, como:

- determinados antibióticos (p. ej., aminoglucósidos o vancomicina),
- medicamentos con platino utilizados para tratar el cáncer,
- diuréticos (diuréticos de asa) utilizados para eliminar el exceso de líquido.

El uso de estos medicamentos junto con TEPEZZA puede aumentar el riesgo de problemas de audición.

## **Embarazo, lactancia y anticoncepción**

### Embarazo

Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

No utilice este medicamento si está embarazada. TEPEZZA puede dañar al feto.

### Anticoncepción

Si puede quedarse embarazada deberá utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con TEPEZZA y al menos en los 6 meses posteriores a su última dosis.

### Lactancia

No utilice este medicamento si está dando el pecho. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna, y no se puede excluir el riesgo en lactantes. Si está pensado en dar el pecho, hable con su médico o enfermero para que le aconsejen antes de utilizar este medicamento.

## **Conducción y uso de máquinas**

Es posible que experimente fatiga o dolor de cabeza durante el tratamiento con TEPEZZA. Esto podría alterar su capacidad para la conducción o uso de máquinas. No conduzca coches ni maneje maquinaria si presenta estos síntomas.

## **TEPEZZA contiene polisorbato**

Este medicamento contiene 1,05 mg de polisorbato 20 por cada 10,5 ml de volumen. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas. Hable con su médico si padece alguna alergia conocida.

### **3. Cómo se administra TEPEZZA**

Este medicamento se administra en un centro médico bajo la supervisión de un profesional sanitario.

Recibirá ocho perfusiones que se administrarán una vez cada tres semanas. La dosis de TEPEZZA dependerá de su peso corporal.

Un médico o enfermero le administrará este medicamento mediante perfusión intravenosa (mediante goteo dentro de una vena). Su médico decidirá la duración de la perfusión.

#### **Si se le administra más TEPEZZA del que debe**

TEPEZZA le será administrado por profesionales sanitarios por lo que es poco probable que se le administre más de lo debido. Si esto llegara a suceder, su médico le controlará para detectar cualquier signo o síntoma de efectos adversos y tratará estos síntomas si fuera necesario.

#### **Si se omite una dosis de TEPEZZA**

Si se omite una dosis, póngase en contacto inmediatamente con su médico para que le aconseje y le programe otra cita para la administración de TEPEZZA. Su médico decidirá cuando se le debe administrar la siguiente dosis.

#### **Si interrumpe el tratamiento con TEPEZZA**

No interrumpa el tratamiento con TEPEZZA a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Consulte a su médico o enfermero lo antes posible si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas durante o después de la perfusión:**

**Reacciones relacionadas con la perfusión** (frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

Puede experimentar síntomas tales como:

- dificultad al respirar o dolor torácico
- enrojecimiento de la piel o sarpullido
- escalofríos o temblores
- sensación de mareo
- aturdimiento
- aceleración del ritmo cardíaco
- pérdida de la consciencia

**Póngase en contacto con un médico o acuda al servicio de urgencias más próximo si experimenta algunos de los siguientes síntomas:**

**Niveles de azúcar en sangre muy elevados (hiperglucemia)**

TEPEZZA puede provocar una elevación incontrolada de los niveles de azúcar en sangre, especialmente si ya tiene diabetes o prediabetes. Hable con su médico o enfermero, o acuda inmediatamente al servicio de urgencias más cercano si experimenta signos de hiperglucemia grave, como:

- cetoacidosis diabética (poco frecuente, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) - una enfermedad potencialmente mortal en personas con diabetes en la que la falta de insulina provoca un aumento de los niveles de azúcar en sangre y los cuerpos cetónicos. Entre los síntomas iniciales de esta afección se incluyen sensación de tener mucha sed y ganas de orinar con mayor frecuencia de lo normal. Podría experimentar otros síntomas como náuseas, vómitos, sensación de cansancio o confusión, dolor de estómago, respiración más rápida o profunda y aliento afrutado.
- estado hiperglucémico hiperosmolar (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles) - afección grave que se produce cuando los niveles de azúcar en sangre son extremadamente altos durante varios días o semanas, provocando una deshidratación grave y confusión.

**Póngase en contacto con un médico lo antes posible si experimenta algunos de los siguientes síntomas:**

**Problemas de audición**

Puede experimentar síntomas tales como:

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- sensación de oídos taponados, o presión en los oídos (molestia en el oído)
- pérdida parcial o total de audición
- zumbidos o pitidos en los oídos (tinnitus)
- escuchar su propia voz más alto de lo normal
- audición apagada

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- daño en el tímpano
- aumento de la sensibilidad a determinados sonidos

**Empeoramiento de la enfermedad inflamatoria intestinal** (poco frecuente, puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

Entre los síntomas se pueden incluir un aumento del número de deposiciones blandas con dolor o cólico estomacal o sangre en las heces.

Ver también sección 2 «Advertencias y precauciones» para obtener más información.

**Otros efectos adversos:**

La mayoría de los siguientes efectos adversos son leves a moderados.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- calambres musculares
- diarrea
- pérdida de pelo

- sensación de cansancio extremo o de falta de energía
- sensación de mareo (náuseas)
- dolor de cabeza

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- piel seca
- cambios en el sentido del gusto
- COVID-19
- niveles de azúcar en sangre elevados
- pérdida de peso
- diabetes mellitus
- uñas quebradizas, rotas o que se desprenden del lecho ungueal
- pérdida de las cejas o pestañas
- prediabetes
- cambio de color de la uñas
- pérdida de una o más menstruaciones
- menstruaciones irregulares
- menstruaciones abundantes
- menstruaciones ligeras
- dolor o calambres durante la menstruación

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- uña encarnada

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de TEPEZZA**

Los profesionales sanitarios conservarán TEPEZZA en el hospital o la clínica.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

### Viales sin abrir:

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Contenido de TEPEZZA**

- El principio activo es teprotumumab.
- Cada vial contiene 500 mg de teprotumumab.

Los demás componentes son histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, polisorbato 20 (E432) y trehalosa dihidrato. Ver sección 2 «TEPEZZA contiene polisorbato».

## Aspecto de TEPEZZA y contenido del envase

TEPEZZA es un polvo para concentrado para solución para perfusión, que se suministra en un vial de vidrio con tapón de goma y contiene 500 mg de teprotumumab. El polvo de color blanco a blanquecino se suministra en un vial para una única dosis. Cada envase contiene un único vial.

### Titular de la autorización de comercialización

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Bajos

### Fabricante

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

### Fabricante

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

Amgen GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

#### Nederland

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

#### Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

#### Norge

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

**Posología y forma de administración**

TEPEZZA deberá ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica que garantice la esterilidad de la solución preparada.

### Preparación del medicamento antes de su administración

Paso 1: Calcule la dosis (mg) y determine el número de viales necesarios para la dosis de 10 o 20 mg/kg según el peso del paciente. Cada vial de TEPEZZA contiene 500 mg de teprotumumab.

Paso 2: Utilizando una técnica aséptica adecuada, reconstituya cada vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables. Asegúrese de no dirigir el flujo de diluyente sobre el polvo liofilizado, que tiene un aspecto esponjoso. No agite el vial, sino que haga girar suavemente la solución girando el vial hasta que el polvo liofilizado se disuelva. La solución reconstituida tendrá un volumen de 10,5 ml. Tome 10,5 ml de solución reconstituida para obtener 500 mg. Tras la reconstitución, la concentración final será de 47,6 mg/ml.

Paso 3: Antes de la perfusión, la solución reconstituida se debe diluir con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Para preparar la solución diluida, utilice bolsas de perfusión de 100 ml para dosis inferiores a 1 800 mg y de 250 ml para dosis iguales o superiores a 1 800 mg. Para mantener un volumen constante en la bolsa de perfusión, utilice una jeringa y aguja estériles para extraer el volumen equivalente a la cantidad de solución reconstituida que debe añadirse en la bolsa de perfusión. El volumen de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) retirado se debe desechar.

Paso 4: Extraiga el volumen necesario del vial o los viales reconstituidos en función del peso del paciente (en kg) y transféralo a una bolsa para perfusión intravenosa con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Mezcle la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad. No la agite. Si la solución diluida está refrigerada antes de su administración, espere a que alcance la temperatura ambiente antes de la perfusión. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada.

No se han observado incompatibilidades entre teprotumumab y las bolsas y equipos de administración intravenosa de polietileno (PE), polivinilcloruro (PVC), poliuretano (PUR) o poliolefina (PO).

### Aspecto tras la reconstitución

Tras su reconstitución, TEPEZZA es una solución de transparente a opalescente, prácticamente incolora o con un ligero color marrón y libre de partículas extrañas. La solución reconstituida deberá inspeccionarse antes de su administración para detectar partículas o cambio de color. Descartar la solución si contiene partículas o se observa cambio de color.

### Conservación de la solución para perfusión reconstituida y diluida

Se ha demostrado que la estabilidad fisicoquímica en uso de la solución reconstituida en el vial se mantiene hasta 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o hasta 48 horas en condiciones de conservación entre 2 °C y 8 °C.

Se ha demostrado que la estabilidad fisicoquímica en uso de la solución diluida en la bolsa de perfusión se mantiene durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C, seguido de 24 horas en condiciones de conservación a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso serán responsabilidad del usuario y no deberían prolongarse más de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si la solución diluida estaba refrigerada antes de su administración, deberá llevarse a temperatura ambiente antes de la perfusión.

### Forma de administración

- Este medicamento se debe administrar mediante perfusión intravenosa. No se debe administrar como inyección intravenosa ni como bolo intravenoso.

- Antes de la perfusión:
  - el polvo se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables.
  - la solución reconstituida debe diluirse adicionalmente con una solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- TEPEZZA no se debe administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Para las primeras 2 perfusiones, la solución diluida se debe administrar por vía intravenosa durante al menos 90 minutos. Si se tolera bien, el tiempo mínimo para las perfusiones posteriores podrá reducirse a 60 minutos.
- Si la perfusión de 60 minutos no se tolera bien, el tiempo mínimo para las perfusiones posteriores se debe mantener en 90 minutos, la velocidad de perfusión se debe reducir y se recomienda premedicación para las perfusiones posteriores.

### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.