

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

TEPEZZA 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg teprotumumaba. Teprotumumab je potpuno ljudsko IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Rekonstituirana otopina sadrži 47,6 mg/ml (500 mg / 10,5 ml) teprotumumaba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 1,05 mg polisorbata 20 u 10,5 ml rekonstituirane otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat)

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek TEPEZZA indiciran je za liječenje umjerene do teške distireoidne orbitopatije (engl. *Thyroid Eye Disease*, TED) u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ovim lijekom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju distireoidne orbitopatije. Lijek mora primijeniti zdravstveni radnik i to pod nadzorom liječnika s pristupom odgovarajućoj medicinskoj potpori za zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom.

Doziranje

Doziranje se temelji na stvarnoj tjelesnoj težini bolesnika. Preporučena doza je 10 mg/kg tjelesne težine za početnu dozu nakon čega slijedi 20 mg/kg tjelesne težine za dodatnih 7 doza primijenjenih intravenskom infuzijom jedanput svaka tri tjedna.

Za prve 2 infuzije razrijeđena otopina primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom najmanje 90 minuta. Ako je bolesnik dobro podnosi, infuzije od 3 do 8 mogu se primijeniti tijekom 60 minuta svaka tri tjedna (vidjeti „Način primjene”). Klinički odgovor očekuje se nakon 8 doza terapije. Dodatne doze ne smiju se primijeniti ako se s ovim režimom liječenja ne postigne odgovor.

Preporučena premedikacija

Za bolesnike u kojih se tijekom prve dvije infuzije teprotumumaba pojave trenutačne reakcije preosjetljivosti ili reakcije povezane s infuzijom, preporučuje se premedikacija antihistaminikom, antipiretikom, kortikosteroidima i/ili primjena svih daljnjih infuzija pri smanjenoj brzini infuzije (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Općenito se ne očekuje značajan utjecaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku monoklonskih protutijela. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Općenito se ne očekuje značajan utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku monoklonskih protutijela. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Teprotumumab se ne smije primjenjivati u djece od rođenja do adolescencije prije završetka rasta zbog sigurnosnih razloga povezanih s mogućim smanjenjem koštane mase i smanjenjem porasta tjelesne težine (vidjeti dio 5.3).

Sigurnost i djelotvornost teprotumumaba u adolescenata mlađih od 18 godina, čiji je rast završio, nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

- Ovaj se lijek mora primijeniti u obliku intravenske infuzije. Ne smije se primijeniti kao brza (*push*) ili bolus intravenska injekcija.
- Prije infuzije:
 - prašak treba rekonstituirati vodom za injekcije.
 - rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za infuziju.
- Lijek TEPEZZA ne smije se primjenjivati istodobno s drugim lijekovima putem iste infuzijske linije.
- U sklopu prve 2 infuzije razrijeđena otopina mora se primijeniti intravenski tijekom najmanje 90 minuta. Ako bolesnik to dobro podnosi, minimalno vrijeme za sljedeću infuziju može se skratiti na 60 minuta.
- Ako bolesnik ne podnosi dobro infuziju u trajanju od 60 minuta, minimalno vrijeme za sljedeće infuzije treba ostati 90 minuta, a brzinu infuzije treba smanjiti te se preporučuje premedikacija.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s infuzijom

Teprotumumab može uzrokovati reakcije na infuziju. Reakcije na infuziju prijavljene su u približno 4 % bolesnika liječenih teprotumumabom (vidjeti dio 4.8).

Reakcije na infuziju mogu se javiti tijekom bilo koje infuzije ili unutar 90 minuta nakon infuzije. Bolesnike treba pomno pratiti tijekom infuzije i 90 minuta nakon završetka infuzije.

Nakon razdoblja praćenja bolesnicima treba savjetovati da se jave zdravstvenom radniku u slučaju pojave simptoma reakcija povezanih s infuzijom, uključujući prolaznu hipertenziju, osjećaj vrućine, tahikardiju, dispneju, glavobolju, bol u abdomenu, bol u mišićima, palpitacije, osip, haptičke halucinacije, paralizu u snu, nazalnu kongestiju, urtikariju ili dijareju.

Na temelju težine reakcija povezanih s infuzijom, infuziju treba privremeno ili trajno prekinuti te provesti odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje. U bolesnika koji su imali reakciju na infuziju potrebno je razmotriti premedikaciju antihistaminikom, antipiretikom, kortikosteroidima i/ili primjenu svih daljnjih infuzija smanjenom brzinom infuzije.

Oštećenje sluha

Teprotumumab može uzrokovati teško oštećenje sluha, uključujući gubitak sluha koji u nekim slučajevima može biti trajan. Događaji povezani s oštećenjem sluha, uključujući gubitak sluha (prijavljeno kao gluhoća, neurosenzorna hipoakuzija, unilateralna gluhoća, disfunkcija Eustahijeve cijevi, patulozna Eustahijeva cijev, hiperakuzija, hipoakuzija, autofonija i tinitus te poremećaj bubnjića), opaženi su u kliničkim ispitivanjima teprotumumaba (13,8 %) i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima treba savjetovati da zdravstvenom radniku odmah prijave simptome promjene sluha.

U bolesnika s otprije postojećim oštećenjem sluha može doći do pogoršanja simptoma oštećenja sluha tijekom ili nakon završetka liječenja teprotumumabom. U tih bolesnika treba uzeti u obzir omjer koristi i rizika liječenja.

Prije početka liječenja (prva infuzija), tijekom liječenja (oko treće ili četvrte infuzije) i nakon završetka liječenja teprotumumabom potrebno je procijeniti sluh bolesnika s pomoću audiometra. Ako tijekom liječenja bolesnik ima subjektivne promjene sluha, prema potrebi se preporučuje provesti dodatne audiometrijske procjene. Preporučuje se pratiti promjene sluha u svih bolesnika do 6 mjeseci nakon završetka liječenja. U bolesnika koji razviju promjene sluha možda će, prema nahođenju liječnika, biti potrebno produljeno praćenje.

U bolesnika s gubitkom sluha koji zahtijeva intervenciju, ograničava njihovu sposobnost brige o samima sebi ili se smatra značajnim svakako treba razmotriti prekid primjene teprotumumaba.

Istodobne terapije

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni teprotumumaba u bolesnika koji istovremeno primaju terapije za koje se zna da uzrokuju ototoksičnost (npr. aminoglikozidi, vankomicin, kemoterapijski lijekovi koji sadržavaju platinu, diuretici Henleyeve petlje) zbog mogućeg rizika od dodatnih učinaka na oštećenje sluha.

Nisu identificirane interakcije između teprotumumaba i lijekova za koje se zna da izazivaju spazme mišića (npr. antitiroidni lijekovi, fluorokinoloni, statini) (vidjeti dio 4.5).

Hiperglikemija

U bolesnika liječenih teprotumumabom može se javiti hiperglikemija. Događaji povezani s hiperglikemijom obuhvaćaju povišenu glukozu u krvi, dijabetes melitus, poremećenu toleranciju glukoze i povišen glikozilirani hemoglobin. U dvostruko slijepim ispitivanjima TED-a, 13,2 % bolesnika (od kojih je 80 % imalo otprije postojeći predijabetes ili otprije postojeći dijabetes melitus) imalo je hiperglikemiju ili događaje povezane s hiperglikemijom. Jedan je bolesnik razvio dijabetičku ketoacidozu. Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s predijabetesom i dijabetesom opaženi su i slučajevi hiperosmolarnog hiperglikemijskog stanja (vidjeti dio 4.8).

Ako je potrebno, hiperglikemiju i povezane događaje treba liječiti lijekovima za kontrolu glikemije. U bolesnika je prije infuzije potrebno provjeriti je li razina glukoze u krvi povišena i ima li simptoma hiperglikemije te bolesnike treba pratiti tijekom liječenja teprotumumabom. U bolesnika s hiperglikemijom ili otprije postojećim dijabetesom potrebno je provoditi odgovarajuću kontrolu glikemije prije i tijekom primanja teprotumumaba (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se pratiti glukozu u krvi još 6 mjeseci nakon završetka liječenja teprotumumabom.

Egzacerbacija postojeće upalne bolesti crijeva (IBD)

Teprotumumab može uzrokovati egzacerbaciju otprije postojeće upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD). Bolesnike s IBD-om treba pratiti kako bi se uočili znakovi pogoršanja bolesti. Ako se sumnja na egzacerbaciju IBD-a, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Bolesnici s otprije postojećom upalnom bolesti crijeva su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8).

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 6 mjeseci nakon zadnje primjene teprotumumaba (vidjeti dio 4.6).

Dodatne mjere opreza pri primjeni

Bolesnicima treba savjetovati da prestanu pušiti i da izbjegavaju zvukove visokog intenziteta tijekom liječenja teprotumumabom. Nadalje, prije i tijekom primanja teprotumumaba potrebno je na odgovarajući način kontrolirati krvni tlak.

Edukacijski materijali

Svi liječnici koji namjeravaju propisivati lijek TEPEZZA moraju dobiti edukacijski materijal za zdravstvene radnike i upoznati se s njegovim sadržajem. Liječnici moraju s bolesnicima razgovarati o koristima i rizicima ovog lijeka i dati im vodič za bolesnika. Bolesnike treba uputiti da zatraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju pojave znakova ili simptoma oštećenja sluha tijekom liječenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i trebaju se odmah javiti nadležnom liječniku ako zatrudne.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 1,05 mg polisorbata 20 u 10,5 ml rekonstituirane otopine. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Budući da se teprotumumab uklanja iz cirkulacije proteolitičkim katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode koje rezultiraju stopom trudnoće nižom od 1 %) prije početka liječenja, tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon zadnje primjene teprotumumaba.

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni teprotumumaba u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Na temelju mehanizama djelovanja kojima se inhibira receptor inzulinu sličnog faktora rasta-1 (engl. *insulin like growth factor-1 receptor*, IGF-1R) i teratogenih učinaka opaženih u razvojnim ispitivanjima na životinjama, teprotumumab može uzrokovati kongenitalne malformacije poput usporenog fetalnog rasta i razvojnih anomalija kada se primjenjuje tijekom trudnoće (vidjeti dio 5.3). Stoga je lijek TEPEZZA kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

U bolesnica koje zatrudne tijekom primjene lijeka TEPEZZA, terapiju treba prekinuti i bolesnicu treba uputiti u moguće rizike za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se teprotumumab u majčino mlijeko. Teprotumumab je izazvao razvojnu toksičnost u životinja (vidjeti dio 5.3). Stoga se, kao mjera predostrožnosti, teprotumumab ne bi smio primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima se procjenjuje učinak teprotumumaba na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu plodnosti (vidjeti dio 5.3). Među ispitanicama reproduktivne dobi su tijekom kliničkih ispitivanja prijavljeni menstrualni poremećaji (amenoreja, dismenoreja, obilno menstrualno krvarenje, hipomenoreja, neredovita menstruacija) (vidjeti dio 4.8).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TEPEZZA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod primjene teprotumumaba prijavljeni su umor i glavobolje (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su spazmi mišića (27,6 %), dijareja (14,5 %), alopecija (13,2 %), hiperglikemija (13,2 %), umor (12,5 %), mučnina (10,5 %) i glavobolja (10,5 %).

Najvažnije prijavljene ozbiljne nuspojave su dijabetička ketoacidoza (0,7 %), provodna gluhoća (0,7 %), gluhoća (1,3 %), unilateralna gluhoća (0,7 %), dijareja (0,7 %), reakcije povezane s infuzijom (0,7 %), diabetes melitus (2,6 %) i upalna bolest crijeva (0,7 %) (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i proizašle iz spontanijh prijava navedene su u tablici 1 u nastavku. Učestalost nuspojava temelji se na 4 placebom kontrolirana ispitivanja u kojima je sudjelovalo 285 bolesnika (teprotumumab = 152 bolesnika; placebo = 133 bolesnika). Medijan izloženosti bolesnika teprotumumabu bio je 148 dana. Učestalosti nuspojava iz kliničkih ispitivanja temelje se na učestalosti štetnih događaja svih uzroka, pri čemu udio događaja koji se pripisuje određenoj nuspojavi može imati druge uzroke osim lijeka, kao što su bolest, druga liječenja ili nepovezani uzroci.

Nuspojave su navedene na temelju MedDRA klasifikacije organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane prema sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene prema opadajućem stupnju ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (> 1/10)	Često (> 1/100 i < 1/10)	Manje često (> 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (> 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznato / ne može se procijeniti iz dostupnih podataka
Infekcije i infestacije		bolest COVID-19			
Poremećaji metabolizma i prehrane		dijabetes melitus ¹ , hiperglikemija ¹ , povišena glukoza u krvi ¹ , povišen glikozilirani hemoglobin ¹ , poremećena tolerancija glukoze ¹	dijabetička ketoacidoza ¹		hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje ^{1,2}
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	disgeuzija			
Poremećaji uha i labirinta		gluhoća, hipoakuzija, neurosenzorna hipoakuzija, autofonija, disfunkcija Eustahijeve cijevi, patulozna Eustahijeva cijev, nelagoda u uhu, tinitus	provodna gluhoća, unilateralna gluhoća, hiperakuzija, poremećaj bubnjića		
Poremećaji probavnog sustava	dijareja, mučnina		upalna bolest crijeva ¹		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	suha koža, poremećaj ležišta nokta, promjena boje nokta, onihoklazija, madaroza	urasli nokat		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (> 1/10)	Često (> 1/100 i < 1/10)	Manje često (> 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (> 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznato / ne može se procijeniti iz dostupnih podataka
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	spazmi mišića				
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja, hipomenoreja, dismenoreja, neredovita menstruacija, obilno menstrualno krvarenje			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor				
Pretrage		smanjena težina			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		reakcije povezane s infuzijom ¹			

¹ U nastavku pogledajte opis odabranih nuspojava

² Opaženo nakon stavljanja lijeka u promet – učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom opažene su u 3,9 % bolesnika liječenih teprotumumabom i sve su bile blagog ili umjerenog intenziteta i prolazne te su uspješno zbrinute antihistaminicima i/ili kortikosteroidima, prema potrebi. Radnje koje treba poduzeti u slučaju reakcija povezanih s infuzijom vidjeti u dijelovima 4.2 i 4.4.

Oštećenje sluha

U kliničkim ispitivanjima oštećenje sluha obuhvaća gubitak sluha [hipoakuzija (5,3 %), tinitus (3,3 %), gluhoća (1,3 %), neurosenzorna hipoakuzija (1,3 %) i unilateralna gluhoća (0,7 %), disfunkcija Eustahijeve cijevi (1,3 %), patulozna Eustahijeva cijev (1,3 %), autofonija (1,3 %), hiperakuzija (0,7 %) i poremećaj bubnjića (0,7 %)]. Jedan je bolesnik (0,7 %) s otprije postojećim oštećenjem sluha prijavio događaj neurosenzorne hipoakuzije što je dovelo do prekida primjene teprotumumaba. Nadalje, jedan je bolesnik (0,7 %) s otprije postojećim oštećenjem sluha prijavio ozbiljan događaj provodne gluhoće što je također dovelo do prekida primjene teprotumumaba. Za kliničko zbrinjavanje oštećenja sluha vidjeti dio 4.4.

Hiperglikemija

U kliničkim ispitivanjima su hiperglikemija (5,3 %) i događaji povezani s hiperglikemijom, uključujući povišenu glukozu u krvi (3,3 %), diabetes melitus (2,6 %), poremećenu toleranciju glukoze (1,3 %), povišen glikozilirani hemoglobin (2,0 %), bili blagog ili umjerenog intenziteta i zbrinuti prema potrebi liječenjem radi kontrole glikemije. Jedan događaj dijabetičke ketoacidoze (0,7 %) prijavljen je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji je primio jednokratnu dozu teprotumumaba. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi hiperosmolarnog hiperglikemijskog stanja. Događaji dijabetesa melitusa, dijabetičke ketoacidoze i hiperosmolarnog hiperglikemijskog stanja pojavili su se u bolesnika s otprije postojećim dijabetesom ili otprije postojećim predijabetesom te drugim komorbiditetima. Bolesnici s dijabetesom ili predijabetesom na početku liječenja mogu imati pojačane hiperglikemijske epizode jer su inzulin i receptori IGF-1

homologni te dijele iste nizvodne signalne putove. Preporuke za zbrinjavanje hiperglikemije navedene su u dijelu 4.4.

Upalna bolest crijeva (IBD)

U ispitivanju TED01RV, jedan ispitanik liječen teprotumumabom, koji je imao otprije postojeću upalnu bolest crijeva, imao je tešku dijareju. Ta ozbiljna nuspojava (0,7 %) dovela je do prekida liječenja, vidjeti dio 4.4.

Alopecija i madaroza

U kliničkim ispitivanjima, u 13,2 % bolesnika liječenih teprotumumabom pojavila se alopecija, a u njih 2,0 % madaroza. Većina slučajeva bila je blaga. U bolesnika može doći do trajnog gubitka kose nakon završetka liječenja teprotumumabom.

Spazmi mišića

U kliničkim ispitivanjima, spazmi mišića bili su najčešće prijavljivani štetni događaji i pojavljivali su se u 27,6 % bolesnika. Neki od tih događaja pojavili su se više od 4 mjeseca nakon posljednje infuzije i trajali dulje od 3 mjeseca. Većina događaja bila je blaga, prolazna, samoograničavajuća te se mogla zbrinuti bez potrebe za prekidanjem liječenja teprotumumabom.

Onihoklaza

U kliničkim ispitivanjima, onihoklaza je prijavljena u 2,0 % bolesnika, a neki od tih događaja trajali su i dulje od 3 mjeseca.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema poznatog antidota za predoziranje teprotumumabom. Liječenje se sastoji od prekida primjene lijeka i potpunog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L04AG13

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja teprotumumaba u bolesnika s TED-om nije u potpunosti karakteriziran. Teprotumumab se veže na IGF-1R i blokira njegovu aktivaciju i signaliziranje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost teprotumumaba procijenjene su u 287 bolesnika s distireoidnom orbitopatijom u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J i HZNP-TEP-403).

U svim su ispitivanjima bolesnici primili teprotumumab intravenskom infuzijom u početnoj dozi od 10 mg/kg nakon čega su slijedile infuzije u dozi od 20 mg/kg svaka 3 tjedna za ukupno 8 infuzija.

Bolesnici su trebali biti eutiroidni ili imati razine tiroksina i slobodnog trijodtironina manje od 50 % iznad ili ispod normalnih granica. Bolesnici s optičkom neuropatijom su bili isključeni iz ispitivanja.

Nije bilo dopušteno uključanje u ispitivanja bolesnicima koji su primili imunosupresivnu terapiju (uključujući rituksimab, tocilizumab ili bilo koji drugi nesteroidni imunosupresivni lijek unutar 3 mjeseca prije probira) kao i onima koji su uzimali oralne ili intravenske steroide unutar 4 tjedna prije probira. Nadalje, bili su isključeni i bolesnici koji su bili podvrgnuti zračenju orbita ili bilo kojem kirurškom liječenju distireoidne orbitopatije.

Aktivna distireoidna orbitopatija

U ispitivanju TED01RV, OPTIC i OPTIC-J uključeno je 225 bolesnika u dobi od 18 godina i starijih s aktivnom distireoidnom orbitopatijom (111 bolesnika randomizirano je za primanje teprotumumaba, a 114 za primanje placeba).

Bolesnici s aktivnom distireoidnom orbitopatijom imali su srednju vrijednost vremena od postavljanja dijagnoze TED-a od 5,74 mjeseci, srednju vrijednost proptoze za ispitivano oko od 22,52 mm i srednju vrijednost rezultata kliničke aktivnosti (engl. *clinical activity score*, CAS) za ispitivano oko od 5,0.

Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti u ispitivanoj populaciji za ispitivanja TED01RV, OPTIC i OPTIC-J bile su: medijan dobi od 52,0 godine (raspon: od 20 do 79); 14,2 % bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih; 72,4 % žena; 76,0 % nepušača.

Primarna mjera ishoda u fazi II ispitivanja TED01RV bila je ukupna stopa ispitanika s odgovorom na liječenje koja se definira kao postotak ispitanika koji su imali smanjenje CAS-a od ≥ 2 boda i smanjenje proptoze od ≥ 2 mm od početne vrijednosti u ispitivanom oku, pod uvjetom da nema odgovarajućeg pogoršanja (povećanje CAS-a od ≥ 2 boda ili povećanje proptoze za ≥ 2 mm u suprotnom oku) u 24. tjednu.

Rezultati za djelotvornost u ispitivanju TED01RV sažeti su u tablici 2.

Tablica 2. Pregled parametara djelotvornosti u ispitivanju TED01RV u 24. tjednu (ITT populacija)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Razlika u liječenju (95 % CI)	p-vrijednost
Primarna mjera ishoda				
Ukupna stopa ispitanika s odgovorom na liječenje, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Sekundarne mjere ishoda ^b				
Proptoza u ispitivanju (mm), LS srednja vrijednost	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS u ispitivanom oku, LS srednja vrijednost	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Promjena od početne vrijednosti u funkcioniranju vida prema upitniku GO-QoL, LS srednja vrijednost	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = rezultat kliničke aktivnosti; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; ITT (engl. *intent-to-treat*) = namijenjena za liječenje; GO-QoL (engl. *Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*) = ljestvica kvalitete života kod Gravesove oftalmopatije; LS (engl. *least squares*) = dobivena metodom najmanjih kvadrata

Napomena: prikazani rezultati odnose se na ispitivano oko za ukupnu stopu ispitanika s odgovorom na liječenje i promjenu od početne vrijednosti za proptozu.

^a p-vrijednost dobivena je iz modela logističke regresije s liječenjem i statusom pušenja kao kovarijatom. Omjer izgleda teprotumumaba naspram placebo bio je 8,86 (95 % CI [3,29; 23,83]).

^b Za sekundarne mjere ishoda rezultati analize dobiveni su iz mješovitog modela s ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model for repeated measures*, MMRM) s nestrukturiranom matricom kovarijance u kojoj su se kao fiksni učinci upotrebljavali liječenje, status pušenja, početna vrijednost, posjet, interakcija između liječenja i posjeta te interakcija između posjeta i početne vrijednosti. Promjena od početne vrijednosti nula imputirana je na prvom posjetu za početak ispitivanja za bolesnike bez procjene nakon početka ispitivanja.

Napomena: za varijable analize GO-QoL, transformiran rezultat zbroj je rezultata iz pojedinačnih pitanja prema ljestvici od 0 (najlošije zdravlje) do 100 (najbolje zdravlje).

Nakon 48 tjedana bez liječenja, 14 od 29 ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze (48,3 %) u skupini koja je primala teprotumumab zadržalo je status ispitanika s odgovorom na liječenje, a 11 od 29 (37,9 %) imalo je relaps. Relaps se definira kao povećanje proptoze ≥ 2 mm u ispitivanom oku od 24. tjedna.

Primarna mjera ishoda u fazi III ispitivanja OPTIC i OPTIC-J bila je stopa ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze u 24. tjednu (definira se kao udio bolesnika sa smanjenjem proptoze u ispitivanom oku od ≥ 2 mm u odnosu na početnu vrijednost, bez pogoršanja proptoze (povećanje od ≥ 2 mm) u suprotnom oku).

Rezultati djelotvornosti ispitivanja OPTIC i OPTIC-J sažeti su u tablici 3 odnosno 4.

Tablica 3. Pregled parametara djelotvornosti u ispitivanju OPTIC u 24. tjednu (ITT populacija)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Razlika u liječenju (95 % CI)	p-vrijednost
Primarna mjera ishoda				
Stopa ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Sekundarne mjere ishoda				
Ukupna stopa ispitanika s odgovorom na liječenje, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
Stopa ispitanika s odgovorom prema CAS-u, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Promjena u proptozu (mm) od početne vrijednosti u 24. tjednu, LS srednja vrijednost	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Stopa ispitanika s odgovorom na liječenje diplopije, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Promjena od početne vrijednosti u funkcioniranju vida prema upitniku GO-QoL, LS srednja vrijednost	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Razlika u liječenju (95 % CI)	p-vrijednost
Promjena od početne vrijednosti u izgledu prema upitniku GO-QoL, LS srednja vrijednost	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = rezultat kliničke aktivnosti; CI = interval pouzdanosti; GO-QoL = ljestvica kvalitete života kod Gravesove oftalmopatije; ITT = namijenjena za liječenje; LS = dobivena metodom najmanjih kvadrata

Napomena: prikazani rezultati odnose se na ispitivano oko za stopu ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze, ukupnu stopu ispitanika s odgovorom na liječenje, stopu ispitanika s odgovorom prema CAS-u i stopu ispitanika s odgovorom na liječenje diplopije.

Ukupna stopa ispitanika s odgovorom na liječenje = ukupan broj ispitanika s odgovorom na liječenje definira se kao broj ispitanika koji su postigli smanjenje CAS-a za ≥ 2 boda i smanjenje proptoze od početne vrijednosti za ≥ 2 mm, pod uvjetom da nema odgovarajućeg pogoršanja (povećanje od ≥ 2 boda/mm) CAS-a ili proptoze za suprotno oko u 24. tjednu.

Stopa ispitanika s odgovorom prema CAS-u = ispitanici s odgovorom prema CAS-u definiraju se kao ispitanici koji su postigli smanjenje CAS-a od 0 ili 1 u 24. tjednu.

Stopa ispitanika s odgovorom na liječenje diplopije = ispitanici s odgovorom na liječenje diplopije definiraju se kao ispitanici koji su postigli smanjenje diplopije od ≥ 1 stupanj u ispitivanom oku bez pogoršanja za najmanje jedan stupanj u suprotnom oku u 24. tjednu.

^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratificiran prema statusu upotrebe duhana (pušač naspram nepušača).

^b Rezultati dobiveni iz mješovitog modela s ponovljenim mjerenjima (MMRM) s nestrukturiranom matricom kovarijance uključujući početnu vrijednost, status upotrebe duhana, liječenu skupinu, posjet, interakciju između posjeta i liječenja te interakciju između posjeta i početne vrijednosti. Promjena od početne vrijednosti 0 imputirana je na prvom posjetu nakon početka ispitivanja za bolesnike bez ikakve vrijednosti nakon početka ispitivanja.

^c Procijenjeno na temelju samo onih koji su imali diplopiju na početku ispitivanja.

Od 34 ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze u 24. tjednu, 10 (29,4 %) ih je imalo relaps tijekom 48-tjednog praćenja bez liječenja. Među 21 ispitanikom koji su imali procjene u 72. tjednu njih 19 (90,5 %) zadržalo je status ispitanika s odgovorom na liječenje.

Tablica 4. Pregled parametara djelotvornosti u ispitivanju OPTIC-J u 24. tjednu (ITT populacija)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Razlika u liječenju (95 % CI)	p-vrijednost
Primarna mjera ishoda				
Stopa ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Sekundarne mjere ishoda				
Ukupna stopa ispitanika s odgovorom na liječenje, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
Stopa ispitanika s odgovorom prema CAS-u, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Promjena proptoze u odnosu na početnu vrijednost, LS srednja vrijednost	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = rezultat kliničke aktivnosti; CI = interval pouzdanosti; ITT = namijenjena za liječenje; LS = dobivena metodom najmanjih kvadrata

Napomena: prikazani rezultati odnose se na ispitivano oko za stopu ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze, ukupnu stopu ispitanika s odgovorom na liječenje i stopu ispitanika s odgovorom prema CAS-u.

Ukupna stopa ispitanika s odgovorom na liječenje = ukupan broj ispitanika s odgovorom na liječenje definira se kao broj ispitanika koji su postigli smanjenje CAS-a za ≥ 2 boda i smanjenje proptoze od početne vrijednosti za ≥ 2 mm, pod uvjetom da nema odgovarajućeg pogoršanja (povećanje od ≥ 2 boda/mm) CAS-a ili proptoze za suprotno oko u 24. tjednu.

Stopa ispitanika s odgovorom prema CAS-u = ispitanici s odgovorom prema CAS-u definiraju se kao ispitanici koji su postigli smanjenje CAS-a od 0 ili 1 u 24. tjednu.

^a p-vrijednost procijenjena je prema Cochran-Mantel-Haenszel testu prilagođenom za faktor stratifikacije randomizacije (status upotrebe duhana).

^b p-vrijednost dobivena je iz analize mješovitog modela s ponovljenim mjerenjima s nestrukturiranom matricom varijance-kovarijance koja uključuje promjenu od početne vrijednosti kao zavisnu varijablu i sljedeće kovarijate: početnu vrijednost, liječenu skupinu, status upotrebe duhana, posjet, interakciju između posjeta i liječenja te interakciju između posjeta i početne vrijednosti.

Kronična distireoidna orbitopatija

U fazu IV ispitivanja (HZNP-TEP-403) uključena su 62 bolesnika s kroničnom distireoidnom orbitopatijom (42 bolesnika su bila randomizirana za primanje teprotumumaba, a 20 za primanje placeba). Bolesnici s kroničnom distireoidnom orbitopatijom imali su srednju vrijednost vremena od postavljanja dijagnoze TED-a od 5,18 godina, srednju vrijednost proptoze za ispitivano oko od 24,40 mm i srednju vrijednost rezultata kliničke aktivnosti (CAS) za ispitivano oko od 0,4. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti u populaciji ispitanika bile su: medijan dobi 49 godina (raspon: od 18 do 75); 85,5 % bolesnika mlađih od 65 godina, 14,5 % bolesnika od 65 godina ili starijih; 80,6 % ženskog spola i 87,1 % nepušači.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju HZNP-TEP-403 bila je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti za proptozu u 24. tjednu u ispitivanom oku. Prva sekundarna mjera ishoda bila je stopa ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze što se definira kao postotak ispitanika sa smanjenjem proptoze ispitivanog oka od ≥ 2 mm u odnosu na početnu vrijednost, bez pogoršanja (povećanje od ≥ 2 mm) proptoze u suprotnom oku u 24. tjednu.

Rezultati za djelotvornost u ispitivanju HZNP-TEP-403 sažeti su u tablici 5.

Tablica 5. Pregled parametara djelotvornosti u ispitivanju HZNP-TEP-403 u 24. tjednu (ITT populacija)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Razlika u liječenju (95 % CI)	p-vrijednost
Primarna mjera ishoda				
Promjena u proptozu od početne vrijednosti u 24. tjednu, LS srednja vrijednost	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
Sekundarna mjera ishoda				
Stopa ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Promjena od početne vrijednosti u funkcioniranju vida prema upitniku GO-QoL, LS srednja vrijednost	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

CI = interval pouzdanosti; GO-QoL = ljestvica kvalitete života kod Gravesove oftalmopatije; ITT = namijenjena za liječenje; LS = dobivena metodom najmanjih kvadrata

Napomena: za stope ispitanika s odgovorom na liječenje smatralo se da ispitanik koji nije došao na procjenu u 24. tjednu nije odgovorio na liječenje.

Napomena: prikazani rezultati odnose se na ispitivano oko za promjenu proptoze u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost i stopu ispitanika s odgovorom na liječenje proptoze.

^a p-vrijednost dobivena je iz analize mješovitog modela s ponovljenim mjerenjima s nestrukturiranom matricom varijance-kovarijance koja uključuje promjenu od početne vrijednosti kao zavisnu varijablu i sljedeće kovarijate: početnu vrijednost, liječenu skupinu, posjet, interakciju između posjeta i liječenja te interakciju između posjeta i početne vrijednosti.

^b p-vrijednost dobivena je iz Fisherova egzaktnog testa. Placebo je bio referentna skupina za analizu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TEPEZZA u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje distireoidne orbitopatije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Imunogenost

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju (OPTIC) gdje se teprotumumab primjenjivao intravenski tijekom 24 tjedna ispitanicima s aktivnim TED-om, 4.9 % (2 od 41) ispitanika bilo je pozitivno na vezujuća protutijela na lijek na posjetima nakon početka ispitivanja. Nije bilo jasnog utjecaja protutijela na lijek na djelotvornost, sigurnost ili farmakokinetiku.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika teprotumumaba opisana je populacijskim farmakokinetičkim modelom s dva odjeljka. Na temelju podataka od 10 zdravih ispitanika kojima je primijenjena jednokratna doza intravenski (doza od 1500 mg) i 176 bolesnika s TED-om (prva infuzija u dozi od 10 mg/kg nakon čega slijedi 7 ponovljenih doza od 20 mg/kg svaka tri tjedna), teprotumumab slijedi farmakokinetiku proporcionalnu dozi. Nakon preporučenog režima doziranja (prva infuzija u dozi od 10 mg/kg nakon čega slijedi 7 ponovljenih doza od 20 mg/kg svaka tri tjedna), srednja ($\pm$ SD) procjena vrijednosti AUC_{ss} , vršne vrijednosti $C_{max,ss}$ i najniže koncentracije $C_{min,ss}$ teprotumumaba bila je 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ hr/ml, 675 ($\pm$ 147) μ g/ml odnosno 159 ($\pm$ 38) μ g/ml.

Distribucija

Nakon preporučenog režima doziranja teprotumumaba, srednja vrijednost ($\pm$ SD) volumena distribucije teprotumumaba procijenjena populacijskom farmakokinetikom bila je 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Biotransformacija

Metabolizam teprotumumaba nije u potpunosti karakteriziran. Međutim, očekuje se da će se teprotumumab metabolizirati putem proteolize.

Eliminacija

Nakon preporučenog režima doziranja teprotumumaba, srednja vrijednost ($\pm$ SD) klirensa teprotumumaba procijenjena populacijskom farmakokinetikom bila je 0,27 ($\pm$ 0,07) l/dan, a poluvijeka eliminacije 22 ($\pm$ 4) dana.

Posebne populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici teprotumumaba nakon primjene teprotumumaba na temelju bolesnikove dobi (18 – 80 godina), spola, etničke pripadnosti, funkcije bubrega, razina bilirubina, razina aspartat aminotransferaze (AST) ili razina alanin aminotransferaze (ALT). Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u makaki majmuna, reverzibilna atrofija timusa bez štetnog učinka, snižena alkalna fosfataza u serumu i smanjen porast tjelesne težine pojavili su se u životinja pri izloženosti sličnoj izloženosti u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Kancerogenost i mutagenost

Kancerogeni ili mutageni potencijal teprotumumaba nije procijenjen.

Plodnost

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u makaki majmuna nisu opaženi znakovi toksičnosti ili histopatološki nalazi na reproduktivnim organima mužjaka ili ženki.

Embrio-fetalna toksičnost

U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja, sedam gravidnih ženki makaki majmuna primalo je teprotumumab intravenskim putem u jednoj razini doze (koja odgovara izloženosti 8,3 puta većoj od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi na temelju AUC-a) jedanput tjedno od 20. dana gestacije do kraja gestacije. Incidencija pobačaja bila je viša za skupinu liječenu teprotumumabom (2 od 7 fetusa, 28,6 %) u usporedbi s kontrolnom skupinom (1/6; 16,7 %). Teprotumumab je uzrokovao smanjen fetalni rast tijekom graviditeta, smanjenu veličinu i težinu fetusa pri carskom rezu, smanjenu težinu i veličinu posteljice te smanjen volumen amnijske tekućine. U svakom izloženom fetusu opaženo je više vanjskih i skeletnih abnormalnosti, uključujući: deformiranu lubanju, usko smještene oči, mikrognatiju, šiljat i sužen nos te poremećaje osifikacije kostiju lubanje, segmenata prsne kosti, karpalnih i tarzalnih kostiju te zuba. Ispitivana doza lijeka bila je razina doze bez opaženog štetnog učinka u majke.

Na temelju mehanizma djelovanja teprotumumaba, što je inhibicija signalizacije IGF-1R, izloženost teprotumumabu može uzrokovati oštećenja fetusa.

Toksičnost u juvenilnih životinja

U juvenilnih (od 11 do 14 mjeseci) makaki majmuna, liječenje teprotumumabom tijekom 13 tjedana dovelo je do smanjenja koštane mase (mineralna gustoća i sadržaj kosti), užih kostiju s tanjim korteksom što se pripisuje smanjenom periostealnom širenju i smanjenog porasta tjelesne težine s nekim znakovima vraćanja u prvotno stanje nakon 13 tjedana oporavka. Te su se promjene javile pri izloženostima sličnima izloženosti u odraslih ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
polisorbat 20 (E432)
trehaloza dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Liofilizirani prašak u neotvorenoj bočici

3 godine

Rekonstituirana i razrijeđena otopina za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u bočici prije primjene dokazana je do 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) ili do 48 sati u uvjetima čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u vrećici za infuziju prije primjene dokazana je za 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C i nakon toga 24 sata u uvjetima čuvanja na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C).

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se lijek ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako je razrijeđena otopina čuvana u hladnjaku prije primjene, treba je ostaviti na sobnoj temperaturi prije infuzije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 20 ml od prozirnog stakla tipa I sa sivim čepom (klorbutilna guma obložena flurotec slojem), aluminijskim prstenom i polipropilenskom mat crvenom *flip-off* kapicom.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek TEPEZZA treba pripremiti zdravstveni radnik primjenjujući aseptičku tehniku kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.

Nakon rekonstitucije teprotumumab je gotovo bezbojna ili smečkasta, bistra do opalescentna otopina bez stranih krutih čestica. Pripremljenu otopinu potrebno je prije primjene provjeriti na eventualnu prisutnost krutih čestica i promjenu boje. Bočicu treba baciti ako su prisutne krute čestice ili ako se primijeti promjena boje. Stabilnost nakon rekonstitucije pogledajte u dijelu 6.3.

Priprema lijeka prije primjene

1. korak: izračunajte dozu (mg) i odredite broj bočica potrebnih za dozu od 10 ili 20 mg/kg na temelju bolesnikove težine. Jedna bočica sadrži 500 mg teprotumumaba.

2. korak: koristeći se odgovarajućom antiseptičkom tehnikom rekonstituirajte svaku bočicu s 10 ml vode za injekcije. Pobrinite se da mlaz otapala nije usmjeren na liofilizirani prašak koji nalikuje na kolačić. Nemojte tresti već lagano vrtite otopinu okretanjem bočice dok se liofilizirani prašak ne otopi. Rekonstituirana otopina ima ukupan volumen od 10,5 ml. Izvucite 10,5 ml rekonstituirane otopine kako biste dobili 500 mg. Nakon rekonstitucije konačna koncentracija je 47,6 mg/ml.

3. korak: prije infuzije rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijeva klorida za infuziju. Kako biste pripremili razrijeđenu otopinu, upotrijebite vrećice za infuziju od 100 ml za dozu manju od 1800 mg i vrećice za infuziju od 250 ml za dozu jednaku ili veću od 1800 mg. Kako biste održali stalan volumen u vrećici za infuziju, trebate upotrijebiti sterilnu štrcaljku i iglu za uklanjanje izračunatog volumena ekvivalentnog količini rekonstituirane otopine koju treba staviti u vrećicu za infuziju. Volumen izvučene otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) mora se baciti.

4. korak: izvucite potreban volumen iz rekonstituirane(ih) bočica(e) na temelju bolesnikove težine (u kg) i prenesite u vrećicu za infuziju u kojoj se nalazi 9 mg/ml (0,9 %) otopina natrijeva klorida za infuziju. Izmiješajte razrijeđenu otopinu blagim preokretanjem. Nemojte tresti. Ako je razrijeđena

otopina čuvana u hladnjaku prije primjene, treba je ostaviti da postigne sobnu temperaturu prije infuzije. Potrebno je voditi računa o tome da pripremljena otopina ostane sterilna.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Nisu opažene inkompatibilnosti između teprotumumaba i vrećica te kompleta za intravensku primjenu koji sadrže polietilen (PE), poli(vinilklorid) (PVC), poliuretan (PUR) ili poliolefin (PO).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1941/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Danska

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije primjene lijeka TEPEZZA u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa je:

- Pružanje informacija zdravstvenim radnicima o rizicima od oštećenja sluha i embrio-fetalne toksičnosti.
- Pružanje informacija bolesnicima o rizicima od oštećenja sluha i embrio-fetalne toksičnosti.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek TEPEZZA stavljen u promet svi zdravstveni radnici koji će biti uključeni u skrb o bolesnicima koji će se liječiti lijekom TEPEZZA imaju pristup sljedećem edukacijskom paketu:

- edukacijski materijal za zdravstvene radnike
- paket s informacijama za bolesnika

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- vodič za zdravstvene radnike

• Vodič za zdravstvene radnike

- Što se zna o sigurnosti lijeka TEPEZZA u vezi s oštećenjem sluha i embrio-fetalnom toksičnošću.
- Zbrinjavanje ranih znakova i simptoma oštećenja sluha.
- Prije donošenja odluke o liječenju lijekom TEPEZZA liječnik će s bolesnikom razgovarati o sljedećem:
 - TEPEZZA može uzrokovati oštećenje sluha; objasniti će bolesniku pojedinosti o znakovima i simptomima na koje treba obratiti pozornost.
 - Potreba za praćenjem mogućeg oštećenja sluha i odgovarajuće zbrinjavanje.
 - Bolesnik treba zatražiti savjet liječnika što je prije moguće ako ima promjene sluha.
 - TEPEZZA može naškoditi nerođenom fetusu.
 - Bolesnice koje razmatraju liječenje lijekom TEPEZZA trebaju obavijestiti liječnika ako su trudne.
 - Važnost primjene odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja lijekom TEPEZZA.
 - Bolesnice koje se liječe lijekom TEPEZZA trebaju bez odgode obavijestiti liječnika ako zatrudne.
 - Zdravstveni radnik bolesniku će dati vodič za bolesnika i uputu o lijeku.

Paket s informacijama za bolesnika:

- uputa o lijeku
- vodič za bolesnike
- **Vodič za bolesnika:**
 - Opis rizika od oštećenja sluha te ključnih znakova i simptoma.
 - Opis postupaka koje treba poduzeti u slučaju javljanja znakova i simptoma oštećenja sluha.
 - Informacije o liječničkoj procjeni sluha prije, tijekom i nakon liječenja lijekom TEPEZZA.
 - Upute da se zatraži pomoć liječnika u slučaju problema sa sluhom ili pogoršanja postojećih problema sa sluhom.
 - Informacije o riziku od oštećenja za nerođeno dijete.
 - Upute da se obavijesti liječnik ako je bolesnica trudna prije početka liječenja lijekom TEPEZZA.
 - Upute o primjeni odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja lijekom TEPEZZA.
 - Upute da se bez odgode obavijesti liječnik ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja lijeka TEPEZZA.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

TEPEZZA 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
teprotumumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg teprotumumaba.
Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 47,6 mg/ml teprotumumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 20 (E432), trehaloza dihidrat. Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1941/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

TEPEZZA 500 mg prašak za koncentrat
teprotumumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg teprotumumaba.
Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 47,6 mg/ml teprotumumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 20 (E432), trehaloza dihidrat. Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti razrijeđenog lijeka potražite u uputi o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1941/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TEPEZZA 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju teprotumumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TEPEZZA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPEZZA
3. Kako primjenjivati lijek TEPEZZA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek TEPEZZA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TEPEZZA i za što se koristi

TEPEZZA sadrži teprotumumab, vrstu proteina (monoklonsko protutijelo).

Ovaj lijek se koristi za liječenje umjerene do teške distireoidne orbitopatije (engl. *thyroid eye disease*, TED) u odraslih.

TED je autoimuna bolest u kojoj imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) napada mišiće i masno tkivo oko očiju. Protein koji se naziva IGF-1R nalazi se u mišićima i masnom tkivu oko očiju. U osoba koje imaju TED, imunosni sustav aktivira IGF-1R, što dovodi do upale i oticanja koje gura oči prema naprijed te uzrokuje njihovu izbočenost. Može uzrokovati i dvoslike, a u teškim slučajevima može uzrokovati trajno oštećenje vida.

Djelatna tvar lijeka TEPEZZA, teprotumumab, blokira protein IGF-1R te tako imunosni sustav ne napada mišiće i masno tkivo oko očiju čime se smanjuje oticanje, otpušta pritisak oko očiju i poboljšavaju simptomi bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPEZZA

Nemojte primjenjivati lijek TEPEZZA

- ako ste alergični na teprotumumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni (vidjeti dio „Trudnoća, dojenje i kontracepcija”).

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego počnete primjenjivati lijeka TEPEZZA.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek TEPEZZA ako:

- u povijesti bolesti imate probleme sa sluhom ili ako upotrebljavate slušne aparate
- ste osjetljivi na glasne zvukove
- imate dijabetes ili predijabetes
- imate upalnu bolest crijeva
- ste trudni ili planirate imati dijete
- pušite
- ste ikada imali visok krvni tlak.

Prije početka liječenja trebate prestati pušiti i liječnik će možda morati pratiti Vaš krvni tlak prije i tijekom liječenja.

Liječnik će Vam objasniti koristi i rizike lijeka TEPEZZA i dati Vam „Vodič za bolesnika” kako biste bolje razumjeli rizike od razvoja problema sa sluhom i potrebu za primjenom učinkovite kontracepcije tijekom liječenja.

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom infuzije i 90 minuta nakon nje pratit će se Vaše stanje kako bi se vidjelo hoćete li razviti reakciju na infuziju. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako Vam se pojave simptomi reakcije povezane s infuzijom, osobito ako do toga dođe nakon razdoblja praćenja. Simptomi reakcija povezanih s infuzijom navedeni su u dijelu 4. „Moguće nuspojave”.

Visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)

TEPEZZA može prouzročiti povišene vrijednosti šećera u krvi, osobito ako već imate dijabetes ili predijabetes (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”).

Liječnik ili medicinska sestra će Vam provjeravati razine šećera u krvi prije nego počnete liječenje, tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Ako Vam šećer u krvi nije dobro kontroliran s lijekovima za dijabetes koje trenutno primjenjujete, razgovarajte s liječnikom. Važno je da budete sigurni da Vam je šećer u krvi odgovarajuće kontroliran prije početka liječenja lijekom TEPEZZA.

Problemi sa sluhom

TEPEZZA može prouzročiti probleme sa sluhom, uključujući težak gubitak sluha koji može biti trajan. Simptomi problema sa sluhom navedeni su u dijelu 4. pod „Moguće nuspojave”. Ako već imate probleme sa sluhom, Vaši se simptomi mogu pogoršati tijekom ili nakon liječenja. Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako u bilo kojem trenutku primijetite promjene sluha.

Tijekom liječenja trebate izbjegavati glasnu buku. Vaš će se sluh pratiti ispitivanjima sluha prije početka liječenja, tijekom liječenja i nakon završetka liječenja.

Vaš će liječnik odlučiti hoće li biti potrebna dodatna ispitivanja sluha i pratit će Vaš sluh još 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Ako imate gubitak sluha koji je potrebno liječiti, koji utječe na Vašu sposobnost obavljanja svakodnevnih zadataka ili koji se pogoršava, liječnik može prekinuti Vaše liječenje lijekom TEPEZZA.

Upalna bolest crijeva

TEPEZZA može dovesti do pogoršanja postojeće upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD); upale debelog crijeva i rektuma, uključujući ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. Ako

tijekom liječenja primijetite znakove pogoršavanja IBD-a (pogledajte dio 4.), obavijestite liječnika ili zatražite medicinsku pomoć što je prije moguće.

Djeca i adolescenti

TEPEZZA se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Sigurnost i korist ovog lijeka u tim populacijama bolesnika nisu ustanovljene.

Drugi lijekovi i TEPEZZA

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. Važno je da obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji mogu utjecati na Vaš sluh, primjerice:

- neke antibiotike (npr. aminoglikozide ili vankomicin),
 - lijekove koji sadrže platinu namijenjene liječenju raka,
 - tablete za mokrenje (diuretike Henleove petlje) koje se koriste za uklanjanje viška tekućine.
- Primjena tih lijekova istodobno s lijekom TEPEZZA može povećati rizik nastanka problema sa sluhom.

Trudnoća, dojenje i kontracepcija

Trudnoća

Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne uzimajte ovaj lijek ako ste trudni. TEPEZZA može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Kontracepcija

Ako možete zatrudnjeti, trebate upotrebljavati odgovarajuću kontracepciju (kontrola začeca) dok primete lijek TEPEZZA i još najmanje 6 mjeseci nakon zadnjeg liječenja.

Dojenje

Ne uzimajte ovaj lijek ako dojite. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko, a rizik za dojenče je nepoznat. Ako namjeravate dojit, prije primjene ovog lijeka zatražite savjet od liječnika ili medicinske sestre.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja lijekom TEPEZZA možete osjetiti umor ili glavobolje. To može nepovoljno utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nemojte voziti automobil ili upravljati strojevima ako imate ove simptome.

TEPEZZA sadrži polisorbat

Ovaj lijek sadrži 1,05 mg polisorbata 20 u volumenu od 10,5 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek TEPEZZA

Ovaj će Vam lijek dati u zdravstvenoj ustanovi pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Primit ćete osam infuzija, po jednu svaka tri tjedna. Doza lijeka TEPEZZA ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

Liječnik ili medicinska sestra primijenit će Vam lijek intravenskom infuzijom (drip [kap po kap] u venu). Vaš će liječnik odrediti trajanje infuzije.

Ako primijenite više lijeka TEPEZZA nego što ste trebali

Lijek TEPEZZA primjenjuje zdravstveni radnik i nije vjerojatno da ćete primiti previše. Ako do toga dođe, liječnik će Vas pratiti kako bi uočio znakove ili simptome nuspojava i prema potrebi liječiti te simptome.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek TEPEZZA

Ako propustite dozu, odmah se javite svom liječniku za savjet i za dogovaranje drugog termina za primanje lijeka TEPEZZA. Vaš će liječnik odlučiti kada ćete dobiti sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek TEPEZZA

Nemojte prekinuti liječenje lijekom TEPEZZA osim ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom ili nakon infuzije imate neki od sljedećih simptoma:

Reakcije povezane s infuzijom (često, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Možete imati sljedeće simptome:

- otežano disanje ili bol u prsnom košu
- crvenilo ili nalete crvenila na koži ili osip
- zimicu ili drhtanje
- osjećaj mučnine
- ošamućenost
- brzi otkucaji srca
- gubitak svijesti

Odmah se obratite liječniku ili idite u najbližu hitnu službu ako imate neki od sljedećih simptoma:

Vrlo visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)

TEPEZZA može uzrokovati nekontrolirano visoku razinu šećera u krvi, posebno ako već imate dijabetes ili predijabetes. Odmah obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili se obratite najbližoj hitnoj službi ako primijetite znakove vrlo visoke razine šećera u krvi, uključujući sljedeće:

- dijabetička ketoacidoza (manje često, može se javiti u manje od 1 na 100 osoba) – stanje koje može biti opasno za život, a pojavljuje se u osoba koje imaju dijabetes u situacijama kad zbog nedostatka inzulina dolazi do povišenih razina šećera i ketona u krvi. Rani simptomi uključuju osjećaj velike žeđi i češće mokrenje nego obično. Mogu Vam se pojaviti simptomi poput

mučnine, povraćanja, osjećaja umora ili smetenosti, boli u trbuhu, bržeg ili dubljeg disanja i voćnog zadaha iz usta.

- hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje (nepoznato, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) – ozbiljno stanje koje se javlja kada šećer u krvi postane ekstremno visok tijekom nekoliko dana ili tjedana što dovodi do teške dehidracije i smetenosti.

Što prije obavijestite liječnika ako imate bilo koji od sljedećih simptoma:

Problemi sa sluhom

Možete imati sljedeće simptome:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osjećaj začepljenih ušiju ili pritisak u uhu (nelagoda u uhu)
- djelomičan ili potpun gubitak sluha
- zvonjenje ili zujanje u ušima (tinitus)
- čujete svoj glas glasnije nego inače
- prigušen sluh

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oštećenje bubnjića uha
- pojačana osjetljivost na određene zvukove

Pogoršanje upalne bolesti crijeva (manje često, može se javiti u do 1 na 100 osoba)

Simptomi mogu uključivati povećan broj mekih stolica s bolovima ili grčevima u trbuhu ili krv u stolici.

Za više informacija pogledajte i dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”

Ostale nuspojave:

Većina sljedećih nuspojava su blage do umjerene.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- grčevi u mišiću
- proljev
- gubitak kose
- osjećaj velikog umora ili nedostatak energije
- osjećaj mučnine (mučnina)
- glavobolja.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- suha koža
- promjena okusa
- bolest COVID-19
- visoka razina šećera u krvi
- smanjenje težine
- dijabetes melitus
- pucanje, lom ili odvajanje nokta od ležišta
- gubitak obrva ili trepavica
- predijabetes
- promjena boje noktiju
- izostanak jedne ili više mjesečnica
- neredovite mjesečnice

- obilne mjesečnice
- oskudne mjesečnice
- bol ili grčevi tijekom mjesečnice.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- urasli nokat

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek TEPEZZA

Lijek TEPEZZA će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili ambulanti.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice:

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što TEPEZZA sadrži

- Djelatna tvar je teprotumumab.
- Jedna bočica sadrži 500 mg teprotumumaba.

Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 20 (E432) i trehaloza dihidrat. Pogledajte dio 2. „TEPEZZA sadrži polisorbit”.

Kako TEPEZZA izgleda i sadržaj pakiranja

TEPEZZA je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju koji se isporučuje u staklenoj bočici s gumenim čepom koja sadrži 500 mg teprotumumaba. Prašak je bijele do gotovo bijele boje i isporučuje se u jednodoznoj bočici. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Proizvođač

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

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje i način primjene

Lijek TEPEZZA treba pripremiti zdravstveni radnik primjenjujući aseptičku tehniku kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.

Priprema lijeka prije primjene

1. korak: izračunajte dozu (mg) i odredite broj bočica potrebnih za dozu od 10 ili 20 mg/kg na temelju bolesnikove težine. Jedna bočica lijeka TEPEZZA sadrži 500 mg teprotumumaba.

2. korak: koristeći se odgovarajućom antiseptičkom tehnikom rekonstituirajte svaku bočicu s 10 ml vode za injekcije. Pobrinite se da mlaz otapala nije usmjeren na liofilizirani prašak koji nalikuje na kolačić. Nemojte tresti već lagano vrtite otopinu okretanjem bočice dok se liofilizirani prašak ne otopi. Rekonstituirana otopina ima ukupan volumen od 10,5 ml. Izvucite 10,5 ml rekonstituirane otopine kako biste dobili 500 mg. Nakon rekonstitucije konačna koncentracija je 47,6 mg/ml.

3. korak: prije infuzije rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijeva klorida za infuziju. Kako biste pripremili razrijeđenu otopinu, upotrijebite vrećice za infuziju od 100 ml za dozu manju od 1800 mg i vrećice za infuziju od 250 ml za dozu jednaku ili veću od 1800 mg. Kako biste održali stalan volumen u vrećici za infuziju, trebate upotrijebiti sterilnu štrcaljku

i iglu za uklanjanje volumena ekvivalentnog količini rekonstituirane otopine koju treba staviti u vrećicu za infuziju. Volumen izvučene otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) treba baciti.

4. korak: izvucite potreban volumen iz rekonstituirane(ih) bočica(e) na temelju bolesnikove težine (u kg) i prenesite u vrećicu za infuziju u kojoj se nalazi 9 mg/ml (0,9 %) otopina natrijeva klorida za infuziju. Izmiješajte razrijeđenu otopinu blagim preokretanjem. Nemojte tresti. Ako je razrijeđena otopina čuvana u hladnjaku prije primjene, treba je ostaviti da postigne sobnu temperaturu prije infuzije. Potrebno je voditi računa o tome da pripremljena otopina ostane sterilna.

Nisu opažene inkompatibilnosti između teprotumumaba i vrećica te kompleta za intravensku primjenu koji sadrže polietilen (PE), poli(vinilklorid) (PVC), poliuretan (PUR) ili poliolefin (PO).

Izgled nakon rekonstitucije

Nakon rekonstitucije lijek TEPEZZA je gotovo bezbojna ili smečkasta, bistra do opalescentna otopina bez stranih krutih čestica. Pripremljenu otopinu potrebno je prije primjene provjeriti na eventualnu prisutnost krutih čestica i promjenu boje. Otopinu bacite ako su prisutne krute čestice ili ako se primijeti promjena boje.

Čuvanje rekonstituirane i razrijeđene otopine za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u bočici prije primjene dokazana je do 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) ili do 48 sati u uvjetima čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u vrećici za infuziju prije primjene dokazana je za 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C i nakon toga 24 sata u uvjetima čuvanja na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C).

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se lijek ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako je razrijeđena otopina čuvana u hladnjaku prije primjene, treba je ostaviti na sobnoj temperaturi prije infuzije.

Način primjene

- Ovaj se lijek mora primijeniti u obliku intravenske infuzije. Ne smije se primijeniti kao brza (*push*) ili bolus intravenska injekcija.
- Prije infuzije:
 - prašak treba rekonstituirati vodom za injekcije.
 - rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijeva klorida za infuziju.
- Lijek TEPEZZA ne smije se primjenjivati istodobno s drugim lijekovima putem iste infuzijske linije.
- Za prve 2 infuzije razrijeđena otopina mora se primijeniti intravenski tijekom najmanje 90 minuta. Ako bolesnik to dobro podnosi, minimalno vrijeme za sljedeću infuziju može se skratiti na 60 minuta.
- Ako bolesnik ne podnosi dobro infuziju u trajanju od 60 minuta, minimalno vrijeme za sljedeće infuzije treba ostati 90 minuta, brzina infuzije treba se smanjiti te se preporučuje premedikacija.

Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.