

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPEZZA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 500 mg di teprotumumab. Teprotumumab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano prodotto nelle cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

La soluzione ricostituita contiene 47,6 mg/mL (500 mg/10,5 mL) di teprotumumab.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 1,05 mg di polisorbato 20 in ogni volume ricostituito da 10,5 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato)

Polvere liofilizzata di colore da bianco a bianco opaco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TEPEZZA è indicato negli adulti per il trattamento della malattia oculare tiroidea (TED) da moderata a severa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con questo medicinale deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della malattia oculare tiroidea. Il medicinale deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico in grado di offrire idonee misure di supporto per gestire eventuali reazioni correlate all'infusione.

Posologia

Il dosaggio dipende dal peso corporeo effettivo del paziente. La dose raccomandata è di 10 mg/kg di peso corporeo per la dose iniziale seguiti da 20 mg/kg di peso corporeo per ulteriori 7 dosi da somministrare una volta ogni tre settimane tramite infusione endovenosa.

Per le prime 2 infusioni, la soluzione diluita viene somministrata come infusione endovenosa nell'arco di almeno 90 minuti. Se ben tollerate, le infusioni dalla 3 alla 8 possono essere somministrate nell'arco di 60 minuti ogni tre settimane (vedere "Modo di somministrazione"). La risposta clinica è attesa con

8 dosi di trattamento. Se non si ottiene una risposta con questo regime, non devono essere somministrate ulteriori dosi.

Pre-medicazione consigliata

Per i pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità immediata o reazioni correlate all'infusione durante le prime due infusioni di teprotumumab, si raccomanda la pre-medicazione con un antistaminico, un antipiretico, un corticosteroide e/o la somministrazione di tutte le infusioni successive a una velocità di infusione ridotta (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

In genere non si prevede che la compromissione renale abbia un impatto significativo sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali. Pertanto, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

In genere non si prevede che la compromissione epatica abbia un impatto significativo sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali. Pertanto, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Teprotumumab non deve essere utilizzato nei bambini dalla nascita all'adolescenza prima del completamento della crescita a causa di problemi di sicurezza correlati alla potenziale diminuzione della massa ossea e alla diminuzione del guadagno ponderale (vedere paragrafo 5.3).

La sicurezza e l'efficacia di teprotumumab negli adolescenti la cui crescita è completa che non abbiano ancora compiuto 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

- Questo medicinale deve essere somministrato tramite infusione endovenosa. Non deve essere somministrato tramite iniezione o bolo endovenoso.
- Prima dell'infusione:
 - ricostituire la polvere con acqua per preparazioni iniettabili.
 - La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita in soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione.
- TEPEZZA non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.
- Per le prime 2 infusioni, la soluzione diluita deve essere somministrata per via endovenosa nell'arco di almeno 90 minuti. Se ben tollerate, il tempo minimo per le infusioni successive può essere ridotto a 60 minuti.
- Se l'infusione di 60 minuti non è ben tollerata, la durata minima per le infusioni successive deve rimanere di 90 minuti, la velocità di infusione deve essere ridotta e si raccomanda la pre-medicazione per le infusioni successive.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione

Teprotumumab può causare reazioni all'infusione. Sono state segnalate reazioni all'infusione in circa il 4% dei pazienti trattati con teprotumumab (vedere paragrafo 4.8).

Le reazioni all'infusione possono verificarsi durante una qualsiasi delle infusioni o entro 90 minuti dopo un'infusione. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante l'infusione e per 90 minuti dopo il suo completamento.

Dopo il periodo di monitoraggio, i pazienti devono essere avvisati di rivolgersi agli operatori sanitari di riferimento qualora si verificano sintomi di reazioni correlate all'infusione, tra cui ipertensione transitoria, sensazione di caldo, tachicardia, dispnea, cefalea, dolore addominale, dolore muscolare, palpitazioni, eruzione cutanea, allucinazioni tattili, paralisi nel sonno, congestione nasale, orticaria e diarrea.

In base alla gravità della reazione correlata all'infusione, l'infusione deve essere interrotta o sospesa e occorre istituire un'adeguata gestione medica. Nei pazienti che manifestano una reazione all'infusione, si deve prendere in considerazione la pre-medicazione con un antistaminico, un antipiretico, un corticosteroide e/o la somministrazione di tutte le infusioni successive a una velocità di infusione ridotta.

Compromissione dell'udito

Teprotumumab può causare grave compromissione uditiva, tra cui la perdita dell'udito, che in alcuni casi può essere permanente. Eventi associati alla compromissione dell'udito, tra cui perdita dell'udito (segnalata come sordità, ipoacusia neurosensoriale, sordità monolaterale, disfunzione della tuba di Eustachio, tuba di Eustachio larga, iperacusia, ipoacusia, autofonia e tinnito nonché disturbo della membrana timpanica), sono stati osservati nelle sperimentazioni cliniche (13,8%) e nell'esperienza post-marketing con teprotumumab (vedere paragrafo 4.8).

Si deve consigliare ai pazienti di segnalare tempestivamente al proprio medico eventuali sintomi di alterazione dell'udito.

Nei pazienti con compromissione dell'udito preesistente, può verificarsi un peggioramento dei sintomi di tale compromissione durante o dopo il completamento del trattamento con teprotumumab. In questi pazienti si deve considerare il rapporto rischio-beneficio del trattamento.

L'udito del paziente dovrebbe essere valutato mediante audiometria prima di iniziare il trattamento (prima infusione), durante il trattamento (intorno alla terza o quarta infusione) e dopo aver completato il trattamento con teprotumumab. Qualora, durante il trattamento, il paziente riscontrasse alterazioni soggettive dell'udito, si raccomandano ulteriori valutazioni audiometriche, se necessario. Si consiglia di monitorare eventuali alterazioni dell'udito in tutti i pazienti per 6 mesi dopo il completamento del trattamento. Nei pazienti che sviluppano alterazioni dell'udito potrebbe essere necessario un follow-up prolungato, a discrezione del medico curante.

Si dovrebbe seriamente prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con teprotumumab nei pazienti che presentano una perdita dell'udito per cui si renda necessario un intervento, che limiti la capacità di prendersi cura di sé o che sia considerata profonda.

Terapie concomitanti

È necessaria cautela quando si somministra teprotumumab a pazienti sottoposti contemporaneamente a terapie concomitanti note per causare ototossicità (ad esempio, aminoglicosidi, vancomicina, medicinali chemioterapici contenenti platino, diuretici dell'ansa) a causa del potenziale rischio di effetti additivi sulla compromissione dell'udito.

Non è stata identificata alcuna interazione tra teprotumumab e medicinali che notoriamente causano spasmi muscolari (ad esempio, farmaci anti-tiroidei, fluorochinoloni, statine) (vedere paragrafo 4.5).

Iperglicemia

Nei pazienti trattati con teprotumumab può manifestarsi iperglicemia. Gli eventi associati all'iperglicemia comprendono glucosio ematico aumentato, diabete mellito, tolleranza al glucosio compromessa ed emoglobina glicosilata aumentata. Nelle sperimentazioni cliniche in doppio cieco sulla TED, il 13,2% dei pazienti (l'80% dei quali presentava pre-diabete pre-esistente o diabete mellito pre-esistente) ha manifestato iperglicemia o eventi associati all'iperglicemia. Un paziente ha sviluppato chetoacidosi diabetica. Nel contesto post-marketing, casi di stato iperglicemico iperosmolare sono stati inoltre osservati in pazienti con pre-diabete e diabete (vedere paragrafo 4.8).

Se necessario, l'iperglicemia e gli eventi correlati devono essere gestiti con medicinali per il controllo glicemico. Prima dell'infusione, i pazienti devono essere valutati per verificare la presenza di livelli elevati di glucosio ematico e sintomi di iperglicemia e monitorati nel corso del trattamento con teprotumumab. I pazienti con iperglicemia o diabete pre-esistente devono essere sottoposti a un adeguato controllo della glicemia prima e durante la somministrazione di teprotumumab (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio del glucosio ematico per 6 mesi dopo il completamento del trattamento con teprotumumab.

Esacerbazione di una malattia infiammatoria intestinale (IBD) pre-esistente

Teprotumumab può causare un'esacerbazione di una malattia infiammatoria intestinale (IBD) pre-esistente. I pazienti affetti da IBD dovrebbero essere monitorati per rilevare eventuali riacutizzazioni della malattia. Qualora si sospetti un'esacerbazione della malattia infiammatoria intestinale, si dovrebbe prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. I pazienti con malattie infiammatorie intestinali pre-esistenti sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Contracezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di teprotumumab (vedere paragrafo 4.6).

Ulteriori precauzioni per l'uso

Durante il trattamento con teprotumumab, ai pazienti dovrebbe essere consigliato di smettere di fumare ed evitare di esporsi a rumori ad alta intensità. Inoltre, la pressione sanguigna deve essere adeguatamente controllata prima e durante la somministrazione di teprotumumab.

Materiali educazionali

Tutti i medici che intendono prescrivere TEPEZZA devono assicurarsi di aver ricevuto e di conoscere il materiale educativo destinato agli operatori sanitari. I medici devono esaminare con il paziente i benefici e i rischi di questo medicinale e consegnare la guida per il paziente. I pazienti devono essere

informati della necessità di consultare immediatamente un medico se durante la terapia manifestano segni o sintomi di compromissione dell'udito. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e devono contattare immediatamente il proprio medico curante nel caso in cui rimanessero incinte.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 1,05 mg di polisorbato 20 in ogni volume ricostituito da 10,5 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Poiché teprotumumab viene eliminato dalla circolazione mediante catabolismo proteolitico, non sono previste interazioni metaboliche con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci (metodi che comportino tassi di gravidanza inferiori all'1%) prima dell'inizio del trattamento, durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di teprotumumab.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di teprotumumab nelle donne in gravidanza.

Studi su animali hanno evidenziato tossicità per lo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base del meccanismo d'azione che prevede l'inibizione del recettore del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R) e degli effetti teratogeni osservati negli studi sullo sviluppo negli animali, teprotumumab può causare malformazioni congenite come ad esempio ritardo di crescita fetale e anomalie dello sviluppo quando somministrato durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, TEPEZZA è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se una paziente rimane incinta durante l'assunzione di TEPEZZA, la terapia deve essere interrotta e la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se teprotumumab venga escreto nel latte materno. Teprotumumab ha indotto tossicità per lo sviluppo negli animali (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, a scopo precauzionale, teprotumumab non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di teprotumumab sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Tra le partecipanti di sesso femminile in età fertile, durante gli studi clinici sono stati segnalati disturbi mestruali (amenorrea, dismenorrea, flusso mestruale abbondante, ipomenorrea, mestruazioni irregolari) (vedere paragrafo 4.8).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TEPEZZA altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Con l'uso di teprotumumab sono state segnalate stanchezza e cefalea (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono spasmi muscolari (27,6%), diarrea (14,5%), alopecia (13,2%), iperglicemia (13,2%), stanchezza (12,5%), nausea (10,5%) e cefalea (10,5%).

Le reazioni avverse gravi più importanti segnalate sono chetoacidosi diabetica (0,7%), sordità di conduzione (0,7%), sordità (1,3%), sordità monolaterale (0,7%), diarrea (0,7%), reazione correlata all'infusione (0,7%), diabete mellito (2,6%) e malattia infiammatoria intestinale (0,7%) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche e derivanti da segnalazioni spontanee sono elencate di seguito nella tabella 1. Le frequenze delle reazioni avverse si basano su 4 studi controllati con placebo condotti su 285 pazienti (teprotumumab = 152 pazienti; placebo = 133 pazienti). I pazienti sono stati esposti a teprotumumab per una mediana di 148 giorni. Le frequenze delle reazioni avverse derivanti da sperimentazioni cliniche si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause, in cui una parte degli eventi per una reazione avversa può avere cause diverse dal medicinale, come ad esempio malattia, altri trattamenti o cause non correlate.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune ($> 1/10$)	Comune ($> 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($> 1/1\,000$, $< 1/100$)	Raro ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Non nota/la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
Infezioni ed infestazioni		COVID-19			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diabete mellito ¹ , iperglicemia ¹ , glucosio ematico aumentato ¹ , emoglobina glicosilata aumentata ¹ , tolleranza al glucosio compromessa ¹ ,	Chetoacidosi diabetica ¹		Stato iperglicemico iperosmolare ^{1,2}
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia			

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (> 1/10)	Comune (> 1/100, < 1/10)	Non comune (> 1/1 000, < 1/100)	Raro (> 1/10 000, < 1/1 000)	Non nota/la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità, ipoacusia, ipoacusia neurosensoriale, autofonia, disfunzione della tuba di Eustachio, tuba di Eustachio larga, fastidio auricolare, tinnito	Sordità di conduzione, sordità monolaterale, iperacusia, disturbo della membrana timpanica		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea		Malattia infiammatoria intestinale ¹		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Cute secca, disturbo del letto ungueale, colorazione anormale delle unghie, onicoclasia, madarosi	Unghia incarnita		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari				
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Amenorrea, ipomenorrea, dismenorrea, mestruazioni irregolari, flusso mestruale abbondante			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza				
Esami diagnostici		Peso diminuito			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazioni correlate all'infusione ¹			

¹ Vedere di seguito la descrizione di alcune reazioni avverse.

² Osservato nel contesto post-marketing: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Reazioni correlate all'infusione

Sono state osservate reazioni correlate all'infusione nel 3,9% dei pazienti trattati con teprotumumab e tutte sono state di intensità lieve o moderata e transitorie; inoltre, sono state gestite con esito positivo grazie ad antistaminici e/o corticosteroidi, secondo necessità. Vedere i paragrafi 4.2 e 4.4 per le azioni da intraprendere in caso di reazioni correlate all'infusione.

Compromissione dell'udito

Negli studi clinici, la compromissione dell'udito comprende perdita dell'udito [ipoacusia (5,3%), tinnito (3,3%), sordità (1,3%), ipoacusia neurosensoriale (1,3%) e sordità monolaterale (0,7%), disfunzione della tuba di Eustachio (1,3%), tuba di Eustachio larga (1,3%), autofonia (1,3%), iperacusia (0,7%) e disturbo della membrana timpanica (0,7%)]. Un paziente (0,7%) con compromissione dell'udito pre-esistente ha segnalato un episodio di ipoacusia neurosensoriale, che ha portato all'interruzione di teprotumumab. Inoltre, un paziente (0,7%) con compromissione dell'udito pre-esistente ha segnalato un grave episodio di sordità di conduzione, che ha comportato anche in questo caso l'interruzione del trattamento con teprotumumab. Per la gestione clinica della compromissione dell'udito, vedere paragrafo 4.4.

Iperglicemia

Negli studi clinici, l'iperglicemia (5,3%) e gli eventi associati all'iperglicemia, tra cui glucosio ematico aumentato (3,3%), diabete mellito (2,6%), tolleranza al glucosio compromessa (1,3%), emoglobina glicosilata aumentata (2,0%), sono stati di gravità lieve o moderata e sono stati gestiti secondo necessità con trattamenti usati per il controllo della glicemia. Negli studi clinici è stato segnalato un evento di chetoacidosi diabetica (0,7%) in un paziente che aveva ricevuto una dose singola di teprotumumab. Sono stati riportati casi post-marketing di stato iperglicemico iperosmolare. Gli eventi di diabete mellito, chetoacidosi diabetica e stato iperglicemico iperosmolare si sono verificati tutti in pazienti con diabete pre-esistente o pre-diabete pre-esistente e altre comorbidità. I pazienti con diabete o pre-diabete al basale potrebbero manifestare un'escursione iperglicemica aumentata, poiché i recettori dell'insulina e dell'IGF-1 sono omologhi e condividono vie di segnalazione a valle. Le raccomandazioni per la gestione dell'iperglicemia sono fornite nel paragrafo 4.4.

Malattia infiammatoria intestinale (IBD)

Nello studio TED01RV, un partecipante trattato con teprotumumab, affetto da IBD pre-esistente, ha manifestato diarrea grave. Questa grave reazione avversa (0,7%) ha portato all'interruzione del trattamento, vedere paragrafo 4.4.

Alopecia e madarosi

Negli studi clinici, il 13,2% dei pazienti trattati con teprotumumab ha manifestato alopecia e il 2,0% madarosi. Nella maggior parte dei casi si è trattato di sintomi lievi. Nei pazienti potrebbe verificarsi una perdita di capelli irrisolta dopo aver completato il trattamento con teprotumumab.

Spasmi muscolari

Negli studi clinici, gli spasmi muscolari sono stati gli eventi avversi più comunemente segnalati, verificatisi nel 27,6% dei pazienti. Alcuni di questi eventi si sono sviluppati più di 4 mesi dopo l'ultima infusione e sono durati più di 3 mesi. La maggior parte degli eventi è stata lieve, transitoria, autolimitante e gestibile senza la necessità di interrompere il trattamento con teprotumumab.

Onicoclasia

Negli studi clinici, l'onicoclasia è stata segnalata nel 2,0% dei pazienti e alcuni di questi eventi sono durati per più di 3 mesi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto noto per il sovradosaggio di teprotumumab. Il trattamento consiste nella sospensione del medicinale e nella terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, anticorpi monoclonali, codice ATC: L04AG13

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di teprotumumab nei pazienti con malattia oculare tiroidea non è stato completamente caratterizzato. Teprotumumab si lega all'IGF-1R e ne blocca l'attivazione e la segnalazione.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di teprotumumab sono state valutate in 287 pazienti con malattia oculare tiroidea in quattro studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J e HZNP-TEP-403).

In tutti gli studi, i pazienti hanno ricevuto teprotumumab somministrato come infusione endovenosa iniziale da 10 mg/kg seguita da infusioni da 20 mg/kg ogni 3 settimane per un totale di 8 infusioni.

I pazienti dovevano essere eutiroidei oppure avere livelli di tiroxina e triiodotironina libera inferiori al 50% sopra o sotto i limiti della norma. Sono stati esclusi i pazienti con neuropatia ottica.

Non sono stati ammessi negli studi i pazienti che avevano ricevuto terapie immunosoppressive (inclusi rituximab, tocilizumab o qualsiasi altro agente immunosoppressivo non steroideo nei 3 mesi precedenti lo screening) e quelli che avevano utilizzato steroidi per via orale o endovenosa nelle 4 settimane precedenti lo screening. Sono stati inoltre esclusi i pazienti sottoposti a irradiazione orbitale o a qualsiasi intervento chirurgico per la malattia oculare tiroidea.

Malattia oculare tiroidea attiva

Negli studi TED01RV, OPTIC e OPTIC-J sono stati arruolati 225 pazienti di età pari o superiore a 18 anni con malattia oculare tiroidea attiva (111 randomizzati a teprotumumab e 114 a placebo).

I pazienti con malattia oculare tiroidea attiva presentavano un tempo medio dalla diagnosi pari a 5,74 mesi, una proptosi media per l'occhio in studio di 22,52 mm e un punteggio medio di attività clinica CAS per l'occhio in studio di 5,0.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale della popolazione degli studi TED01RV, OPTIC e OPTIC-J erano: età mediana 52,0 anni (intervallo 20-79); 14,2% dei pazienti con almeno 65 anni; 72,4% donne; 76,0% non fumatori.

L'endpoint primario nello studio di fase II TED01RV era il tasso di pazienti responder complessivi, definito come la percentuale di partecipanti con una riduzione ≥ 2 punti del CAS e una riduzione ≥ 2 mm della misurazione della proptosi rispetto al basale nell'occhio in studio, a condizione che non vi fosse un corrispondente deterioramento (aumento ≥ 2 punti del CAS o aumento ≥ 2 mm della proptosi nell'altro occhio) alla settimana 24.

I risultati di efficacia dello studio TED01RV sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2. Panoramica dei parametri di efficacia nello studio TED01RV alla settimana 24 (popolazione ITT)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Differenza di trattamento (IC 95%)	Valore p
Endpoint primario				
Tasso di pazienti responder complessivi, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Endpoint secondari^b				
Proptosi nello studio (mm), media LS	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS nell'occhio in studio, media LS	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Variazione rispetto al basale della funzionalità visiva secondo GO-QoL, media LS	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = Clinical Activity Score; IC = intervallo di confidenza; ITT = intent-to-treat; GO-QoL = questionario Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; LS = minimi quadrati

Nota: i risultati mostrati sono relativi all'occhio in studio per il tasso di pazienti responder complessivi e la variazione rispetto al basale della proptosi.

^a Il valore p è stato ottenuto da un modello di regressione logistica con trattamento e stato di fumatore come covariate. L'odds ratio di teprotumumab rispetto al placebo era 8,86 (IC al 95% [3,29; 23,83]).

^b Per gli endpoint secondari, i risultati dell'analisi sono stati ottenuti da un modello misto per misure ripetute (MMRM) con una matrice di covarianza non strutturata utilizzando trattamento, stato di fumatore, valore basale, visita, trattamento per visita e interazione visita per valore basale come effetti fissi. Per i pazienti senza valutazione post-basale è stata imputata una variazione pari a zero rispetto al basale alla prima visita al basale.

Nota: per le variabili di analisi GO-QoL, un punteggio trasformato è la somma dei punteggi delle singole domande su una scala da 0 (condizione di salute peggiore) a 100 (condizione di salute migliore).

Dopo 48 settimane di sospensione del trattamento, 14 dei 29 pazienti responder per proptosi (48,3%) nel gruppo teprotumumab hanno mantenuto lo stato di responder e 11 dei 29 (37,9%) hanno avuto una recidiva. La recidiva è stata definita come aumento della proptosi ≥ 2 mm dalla settimana 24 nell'occhio in studio.

L'endpoint primario negli studi di fase III OPTIC e OPTIC-J era il tasso di pazienti responder alla proptosi alla settimana 24 (definito come la percentuale di pazienti con una riduzione ≥ 2 mm della proptosi rispetto al basale nell'occhio in studio, senza deterioramento (aumento ≥ 2 mm) della proptosi nell'altro occhio).

I risultati di efficacia degli studi OPTIC e OPTIC-J sono riassunti rispettivamente nelle tabelle 3 e 4.

Tabella 3. Panoramica dei parametri di efficacia nello studio OPTIC alla settimana 24 (popolazione ITT)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Differenza di trattamento (IC 95%)	Valore p
Endpoint primario				
Tasso di pazienti responder proptosi, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Differenza di trattamento (IC 95%)	Valore p
Endpoint secondari				
Tasso di pazienti responder complessivi, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
Tasso di pazienti responder CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Variazione rispetto al basale della proptosi (mm) fino alla settimana 24, media LS	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Tasso di pazienti responder diplopia, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Variazione rispetto al basale della funzionalità visiva secondo GO-QoL, media LS	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Variazione rispetto al basale dell'aspetto secondo GO-QoL, media LS	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = Clinical Activity Score; IC = intervallo di confidenza; GO-QoL = questionario Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; ITT = intent-to-treat; LS = minimi quadrati

Nota: i risultati mostrati sono relativi all'occhio in studio per il tasso di pazienti responder per proptosi, il tasso di pazienti responder complessivi, il tasso di pazienti responder per CAS e il tasso di pazienti responder per diplopia.

Tasso di pazienti responder complessivi = per pazienti responder complessivi si intendono coloro che hanno raggiunto una riduzione ≥ 2 punti del CAS e una riduzione ≥ 2 mm della proptosi rispetto al basale, a condizione che non vi sia stato un corrispondente deterioramento (aumento ≥ 2 punti/mm) di CAS o proptosi nell'altro occhio alla settimana 24.

Tasso di pazienti responder per CAS = i pazienti responder per CAS sono coloro che raggiungono un punteggio CAS di 0 o 1 alla settimana 24.

Tasso di pazienti responder per diplopia = i pazienti responder per diplopia sono coloro che raggiungono una riduzione ≥ 1 grado della diplopia nell'occhio in studio senza peggioramento di almeno un grado nell'altro occhio alla settimana 24.

^a Test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificato in base allo stato di tabagismo (fumatore vs non fumatore).

^b Risultati ottenuti dall'analisi di modello misto per misure ripetute (MMRM) con una matrice di covarianza non strutturata che include valore basale, stato di tabagismo, gruppo di trattamento, visita, visita per trattamento e interazioni visita per valore basale. Per tutti i pazienti privi di qualsiasi valore post-basale è stata imputata una variazione pari a 0 rispetto al basale alla prima visita post-basale.

^c Valutato solo in base ai soggetti che presentavano diplopia al basale.

Dei 34 pazienti responder per la proptosi alla settimana 24, 10 (29,4%) hanno avuto una recidiva durante il follow-up di 48 settimane con sospensione del trattamento. Tra i 21 soggetti sottoposti a valutazioni alla settimana 72, 19 (90,5%) avevano mantenuto lo stato di responder.

Tabella 4. Panoramica dei parametri di efficacia nello studio OPTIC-J alla settimana 24 (popolazione ITT)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Differenza di trattamento (IC 95%)	Valore p
Endpoint primario				
Tasso di pazienti responder proptosi, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Endpoint secondari				
Tasso di pazienti responder complessivi, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
Tasso di pazienti responder CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Variazione rispetto al basale della proptosi, media LS	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = Clinical Activity Score; IC = intervallo di confidenza; ITT = intent-to-treat; LS = minimi quadrati

Nota: i risultati mostrati sono relativi all'occhio in studio per il tasso di pazienti responder per proptosi, il tasso di pazienti responder complessivi e il tasso di pazienti responder per CAS.

Tasso di pazienti responder complessivi = per pazienti responder complessivi si intendono coloro che hanno raggiunto una riduzione ≥ 2 punti del CAS e una riduzione ≥ 2 mm della proptosi rispetto al basale, a condizione che non vi sia stato un corrispondente deterioramento (aumento ≥ 2 punti/mm) di CAS o proptosi nell'altro occhio alla settimana 24.

Tasso di pazienti responder per CAS = i pazienti responder per CAS sono coloro che raggiungono un punteggio CAS di 0 o 1 alla settimana 24.

^a Il valore p è stato stimato tramite il test di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per il fattore di stratificazione della randomizzazione (stato di tabagismo).

^b Il valore p deriva dall'analisi di modello misto per misure ripetute con una matrice di varianza-covarianza non strutturata che include la variazione rispetto al valore basale come variabile dipendente e le seguenti covariate: valore basale, gruppo di trattamento, stato di tabagismo, visita, visita per trattamento e interazioni visita per valore basale.

Malattia oculare tiroidea cronica

Nello studio di fase IV (HZNP-TEP-403) sono stati arruolati 62 pazienti con malattia oculare tiroidea cronica (42 randomizzati a teprotumumab e 20 al placebo). I pazienti con malattia oculare tiroidea cronica presentavano un tempo medio dalla diagnosi pari a 5,18 anni, una proptosi media per l'occhio in studio di 24,40 mm e un punteggio medio CAS per l'occhio in studio di 0,4. Le caratteristiche demografiche e patologiche al basale della popolazione dello studio erano: età mediana 49 anni (intervallo: 18-75); 85,5% dei pazienti di età inferiore ai 65 anni, 14,5% dei pazienti con almeno 65 anni; 80,6% donne e 87,1% non fumatori.

L'endpoint primario nello studio HZNP-TEP-403 era la variazione media rispetto al basale della proptosi alla settimana 24 nell'occhio in studio. Il primo endpoint secondario era il tasso di pazienti responder per proptosi, definito come la percentuale di partecipanti con una riduzione ≥ 2 mm rispetto al basale della proptosi nell'occhio in studio, senza deterioramento (aumento ≥ 2 mm) della proptosi nell'altro occhio alla settimana 24.

I risultati di efficacia dello studio HZNP-TEP-403 sono riassunti nella tabella 5.

Tabella 5. Panoramica dei parametri di efficacia nello studio HZNP-TEP-403 alla settimana 24 (popolazione ITT)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Differenza di trattamento (IC 95%)	Valore p
Endpoint primario				
Variazione rispetto al basale della proptosi alla settimana 24, media LS	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Differenza di trattamento (IC 95%)	Valore p
Endpoint secondario				
Tasso di pazienti responder proptosi, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Variazione rispetto al basale della funzionalità visiva secondo GO-QoL, media LS	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

IC = intervallo di confidenza; GO-QoL = questionario Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; ITT = intent-to-treat; LS = minimi quadrati

Nota: per quanto riguarda i tassi di pazienti responder, un partecipante che non si è presentato alla valutazione della settimana 24 è stato considerato un paziente non responder.

Nota: i risultati mostrati sono relativi all'occhio in studio per la variazione rispetto al basale della proptosi alla settimana 24 e per il tasso di pazienti responder per proptosi.

^a Il valore p deriva dall'analisi di modello misto per misure ripetute con una matrice di varianza-covarianza non strutturata che include la variazione rispetto al valore basale come variabile dipendente e le seguenti covariate: valore basale, gruppo di trattamento, visita, visita per trattamento e interazioni visita per valore basale.

^b Il valore p è dato dal test esatto di Fisher. Il placebo era il gruppo di riferimento per l'analisi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TEPEZZA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con malattia oculare tiroidea (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Immunogenicità

In uno studio randomizzato controllato con placebo (OPTIC) in cui teprotumumab è stato somministrato per via endovenosa per un periodo di 24 settimane a partecipanti con malattia oculare tiroidea attiva, il 4,9% (2 su 41) dei partecipanti è risultato positivo agli anticorpi anti-farmaco leganti nelle visite post-basale. Non è stata riscontrata alcuna conseguenza evidente degli ADA sull'efficacia, sulla sicurezza o sulla farmacocinetica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di teprotumumab è stata descritta da un modello farmacocinetico (PK) di popolazione a due compartimenti. Sulla base dei dati di 10 soggetti sani (dose di 1 500 mg) per via endovenosa singola e di 176 pazienti con malattia oculare tiroidea (prima infusione a 10 mg/kg seguita da 7 dosi ripetute di 20 mg/kg Q3W), teprotumumab segue una farmacocinetica proporzionale alla dose. Seguendo il regime posologico raccomandato (prima infusione a 10 mg/kg seguita da 7 dosi ripetute da 20 mg/kg Q3W), le stime medie ($\pm$ DS) per le concentrazioni di AUC_{ss} , $C_{max,ss}$ di picco e $C_{min,ss}$ minima di teprotumumab erano rispettivamente 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ h/mL, 675 ($\pm$ 147) mcg/mL e 159 ($\pm$ 38) mcg/mL.

Distribuzione

Seguendo il regime posologico raccomandato di teprotumumab, la media stimata della farmacocinetica della popolazione ($\pm$ DS) per il volume di distribuzione di teprotumumab era pari a 6,76 ($\pm$ 1,17) L.

Biotrasformazione

Il metabolismo di teprotumumab non è stato completamente caratterizzato. Tuttavia, si prevede che teprotumumab venga metabolizzato tramite proteolisi.

Eliminazione

Seguendo il regime posologico raccomandato di teprotumumab, la media stimata della farmacocinetica della popolazione ($\pm$ DS) per la clearance di teprotumumab è risultata essere di 0,27 ($\pm$ 0,07) L/die e per l'emivita di eliminazione è risultata di 22 ($\pm$ 4) giorni.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di teprotumumab a seguito della somministrazione di teprotumumab in base all'età (18-80 anni), al genere, all'etnia, alla funzionalità renale, ai livelli di bilirubina, ai livelli di aspartato aminotransferasi (AST) o ai livelli di alanina aminotransferasi (ALT) del paziente. Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale ed epatica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute su scimmie cynomolgus, si sono verificati negli animali un'atrofia timica reversibile e non avversa, una riduzione della fosfatasi alcalina sierica e un minore guadagno ponderale a un'esposizione simile a quella negli esseri umani alla dose clinica proposta.

Cancerogenicità e mutagenicità

Non è stato valutato il potenziale cancerogeno o mutageno di teprotumumab.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti di tossicità per l'apparato riproduttivo maschile o femminile né riscontri istopatologici negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti su scimmie cynomolgus.

Tossicità embrio-fetale

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale, sette scimmie cynomolgus gravide sono state sottoposte a somministrazione endovenosa di un livello di dose di teprotumumab (8,3 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in base all'AUC) una volta alla settimana dal 20° giorno di gestazione fino al suo termine. L'incidenza dell'aborto è stata più alta nel gruppo trattato con teprotumumab (2 feti su 7; 28,6%) rispetto al gruppo di controllo (1/6; 16,7%). Teprotumumab ha causato una riduzione della crescita fetale durante la gravidanza, una riduzione delle dimensioni e del peso fetale al taglio cesareo, una riduzione del peso e delle dimensioni della placenta e una riduzione del volume del liquido amniotico. In ogni feto esposto sono state osservate molteplici anomalie esterne e scheletriche, tra cui: cranio deforme, occhi ravvicinati, micrognazia, naso appuntito e più stretto e anomalie nell'ossificazione delle ossa di cranio, sternebre, carpi, tarsi e denti. La dose analizzata era il livello materno al quale non si osservavano effetti avversi.

Sulla base del meccanismo d'azione di teprotumumab, che consiste nell'inibizione della segnalazione dell'IGF-1R, l'esposizione a teprotumumab può essere nociva per il feto.

Tossicità negli animali giovani

Nelle scimmie cynomolgus giovani (11-14 mesi di età), il trattamento con teprotumumab per 13 settimane ha determinato massa ossea ridotta (in termini di contenuto minerale osseo e densità), ossa più strette con corticali più sottili attribuite alla ridotta espansione periostale e una riduzione del guadagno ponderale con alcuni segni di reversibilità dopo 13 settimane di recupero. Questi risultati sono stati ottenuti a livelli di esposizione simili a quelli a cui sono esposti gli adulti alla dose clinica proposta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 20 (E432)
Trealosio diidrato

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Polvere liofilizzata in flaconcino non aperto

4 anni

Soluzione per infusione ricostituita e diluita

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita nel flaconcino è stata dimostrata fino a 4 ore a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) o fino a 48 ore a una temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C.

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita nella sacca per infusione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, seguita da 24 ore se conservata a temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche, controllate e validate. Se refrigerata prima della somministrazione, la soluzione diluita deve essere a temperatura ambiente prima dell'infusione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 20 mL, con tappo grigio (clorobutile rivestito in flurotec) e sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo in polipropilene rosso opaco.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

TEPEZZA deve essere preparato da un operatore sanitario, il quale adotterà una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata.

Dopo la ricostituzione, teprotumumab è una soluzione da limpida a opalescente, quasi incolore o leggermente marrone, priva di particelle estranee. Prima della somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere ispezionata per verificare la presenza di particelle o alterazione del colore. In presenza di particolato o evidente alterazione del colore, il flaconcino deve essere eliminato. Fare riferimento al paragrafo 6.3 per la stabilità dopo la ricostituzione.

Preparazione del medicinale prima della somministrazione

Passaggio 1: calcolare la dose (mg) e determinare il numero di flaconcini necessari per la dose da 10 o 20 mg/kg in base al peso del paziente. Ogni flaconcino contiene 500 mg di teprotumumab.

Passaggio 2: utilizzando un'adeguata tecnica asettica, ricostituire ogni flaconcino con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Fare in modo di non dirigere il flusso del diluente sulla polvere liofilizzata, che ha un aspetto simil-spugnoso. Non agitare, ma mescolare delicatamente la soluzione facendo ruotare il flaconcino fino a quando la polvere liofilizzata non si sarà sciolta. La soluzione ricostituita ha un volume totale di 10,5 mL. Prelevare 10,5 mL di soluzione ricostituita per ottenere 500 mg. Dopo la ricostituzione, la concentrazione finale è pari a 47,6 mg/mL.

Passaggio 3: prima di procedere all'infusione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita in soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Per preparare la soluzione diluita, utilizzare sacche per infusione da 100 mL per una dose inferiore a 1 800 mg e sacche per infusione da 250 mL per una dose uguale o superiore a 1 800 mg. Per mantenere un volume costante nella sacca per infusione, è necessario utilizzare una siringa e un ago sterili per aspirare il volume calcolato equivalente alla quantità di soluzione ricostituita da collocare nella sacca per infusione. Il volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prelevato deve essere scartato.

Passaggio 4: prelevare il volume richiesto dal/i flaconcino/i ricostituito/i in base al peso del paziente (in kg) e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare. Se refrigerata prima della somministrazione, lasciare che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'infusione. Si deve prestare attenzione per garantire la sterilità della soluzione preparata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Non sono state osservate incompatibilità tra teprotumumab e sacche in polietilene (PE), cloruro di polivinile (PVC), poliuretano (PUR) o poliolefina (PO) e set per somministrazione endovenosa.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1941/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 giugno 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Danimarca

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima dell'uso di TEPEZZA in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo è finalizzato a:

- fornire informazioni agli operatori sanitari sui rischi di compromissione dell'udito e di tossicità embrio-fetale;
- fornire informazioni ai pazienti sui rischi di compromissione dell'udito e di tossicità embrio-fetale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui TEPEZZA è commercializzato, tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza ai pazienti che saranno trattati con TEPEZZA abbiano accesso al seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per operatori sanitari
- Fascicolo informativo per i pazienti

Materiale educativo per operatori sanitari:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per operatori sanitari

• Guida per operatori sanitari

- Informazioni note sulla sicurezza di TEPEZZA in relazione alla compromissione dell'udito e alla tossicità embrio-fetale.
- Gestione dei primi segni e sintomi di compromissione dell'udito.
- Prima di prendere una decisione sul trattamento con TEPEZZA, il medico discuterà con il paziente quanto segue:
 - TEPEZZA può causare la compromissione dell'udito e dettagli sui segni e sintomi a cui prestare attenzione.
 - Necessità di monitoraggio della compromissione dell'udito e di una gestione adeguata.
 - Se il paziente avverte alterazioni dell'udito, deve consultare un medico il prima possibile.
 - TEPEZZA può causare danni al feto.

- Le pazienti che stanno prendendo in considerazione il trattamento con TEPEZZA devono informare il medico in caso di gravidanza.
- L'importanza di utilizzare un metodo contraccettivo appropriato durante il trattamento con TEPEZZA.
- Le pazienti in trattamento con TEPEZZA devono informare immediatamente il medico qualora rimanessero incinta.
- L'operatore sanitario fornirà al paziente la Guida per il paziente e il Foglio illustrativo.

Fascicolo informativo per i pazienti:

- Foglio illustrativo
- Guida per il paziente
- **Guida per il paziente:**
 - Descrizione del rischio di compromissione dell'udito e segni e sintomi principali.
 - Descrizione di cosa fare se si manifestano segni e sintomi di compromissione dell'udito.
 - Informazioni sulla valutazione dell'udito da parte del medico prima, durante e dopo il trattamento con TEPEZZA.
 - Indicazione di consultare un medico in caso di problemi di udito o di peggioramento di problemi di udito esistenti.
 - Informazioni sul rischio di danni al feto.
 - Indicazione di informare il medico in caso di gravidanza prima di iniziare il trattamento con TEPEZZA.
 - Indicazione sulla necessità di utilizzare un metodo contraccettivo appropriato durante il trattamento con TEPEZZA.
 - Indicazione di informare immediatamente il medico qualora dovesse iniziare una gravidanza durante l'assunzione di TEPEZZA.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPEZZA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
teprotumumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 500 mg di teprotumumab.
Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 47,6 mg/mL di teprotumumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 20 (E432), trealosio diidrato. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1941/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPEZZA 500 mg polvere per concentrato
teprotumumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 500 mg di teprotumumab.
Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 47,6 mg/mL di teprotumumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 20 (E432), trealosio diidrato. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

e.v. dopo ricostituzione e diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP
Per conoscere la durata di conservazione del medicinale diluito, leggere il foglio illustrativo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1941/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

TEPEZZA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione teprotumumab

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TEPEZZA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato TEPEZZA
3. Come viene somministrato TEPEZZA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TEPEZZA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TEPEZZA e a cosa serve

TEPEZZA contiene teprotumumab, un tipo di proteina (anticorpo monoclonale).

Questo medicinale è utilizzato negli adulti per trattare la malattia oculare tiroidea (TED) da moderata a severa.

La TED è una malattia autoimmune in cui il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) attacca i muscoli e il grasso intorno agli occhi. Nei muscoli e nel grasso attorno agli occhi si trova una proteina chiamata IGF-1R. Nelle persone affette da TED, il sistema immunitario attiva la proteina IGF-1R, causando infiammazione e gonfiore che possono spingere gli occhi in avanti, facendoli sporgere. Può inoltre provocare visione doppia e, nei casi più gravi, danneggiare irreparabilmente la vista.

Il principio attivo di TEPEZZA, teprotumumab, blocca la proteina IGF-1R, impedendo al sistema immunitario di attaccare i tessuti muscolari e adiposi intorno agli occhi, contribuendo a ridurre il gonfiore, ad alleviare la pressione intorno agli occhi e a migliorare i sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato TEPEZZA

Non usi TEPEZZA

- se è allergico a teprotumumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è incinta (vedere paragrafo "Gravidanza, allattamento e contraccezione").

In caso di dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato TEPEZZA.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere TEPEZZA se:

- ha avuto problemi di udito o se utilizza apparecchi acustici;
- è sensibile ai rumori forti;
- ha il diabete o il pre-diabete;
- ha una malattia infiammatoria intestinale;
- è incinta o sta pianificando di avere un bambino;
- fuma;
- ha mai avuto la pressione alta.

Deve smettere di fumare prima di iniziare il trattamento; inoltre, il medico potrebbe dover monitorare la pressione sanguigna prima e durante il trattamento.

Il medico spiegherà i benefici e i rischi di TEPEZZA e le fornirà una “Guida per il paziente” per aiutarla a comprendere il rischio di sviluppare problemi di udito e la necessità dell'impiego di un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento.

Reazioni correlate all'infusione

Sarà monitorato durante l'infusione e per i 90 minuti successivi per verificare se sviluppa una reazione all'infusione. Informi il medico o l'infermiere se si sviluppano sintomi di una reazione correlata all'infusione, in particolare se ciò si verifica dopo il periodo di monitoraggio. I sintomi delle reazioni correlate all'infusione sono elencati nel paragrafo 4, “Possibili effetti indesiderati”.

Glicemia alta (iperglicemia)

TEPEZZA può causare un aumento dei livelli di zucchero nel sangue, soprattutto se soffre già di diabete o pre-diabete (vedere paragrafo 4, “Possibili effetti indesiderati”).

Il medico o l'infermiere controlleranno i livelli di zucchero nel sangue prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la sua conclusione. Se i farmaci che assume attualmente per il diabete non riescono a tenere sotto controllo la glicemia, ne parli con il medico. È importante assicurarsi che il livello di zucchero nel sangue sia gestito correttamente prima di iniziare il trattamento con TEPEZZA.

Problemi di udito

TEPEZZA può causare problemi all'udito, tra cui grave perdita dell'udito che potrebbe essere permanente. I sintomi dei problemi di udito sono elencati nel paragrafo 4, “Possibili effetti indesiderati”. Se soffre già di problemi di udito, i sintomi potrebbero peggiorare durante o dopo il trattamento. Se in qualsiasi momento nota un qualsiasi cambiamento nell'udito, si rivolga al medico il prima possibile.

Durante il trattamento dovrebbe evitare rumori forti. Il suo udito verrà monitorato tramite un test dell'udito prima di iniziare il trattamento, durante e dopo il suo completamento.

Il medico deciderà se sono necessari ulteriori test dell'udito e monitorerà il suo udito per 6 mesi dopo il completamento del trattamento. Se si verifica una perdita dell'udito per cui sia necessario un trattamento medico, che compromette la capacità di svolgere le attività quotidiane o che peggiora, il medico potrebbe interrompere il trattamento con TEPEZZA.

Malattia infiammatoria intestinale

TEPEZZA può peggiorare una malattia infiammatoria intestinale (IBD) esistente; un'inflammatione del colon e del retto, tra cui colite ulcerosa e morbo di Crohn. Se durante il trattamento nota segni di riacutizzazione dell'IBD (vedere paragrafo 4), informi il medico o cerchi assistenza medica il prima possibile.

Bambini e adolescenti

TEPEZZA non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono stati stabiliti in queste popolazioni di pazienti.

Altri medicinali e TEPEZZA

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Tra questi rientrano i medicinali non soggetti a prescrizione medica e i medicinali a base di erbe.

È importante informare il medico se sta assumendo medicinali che possono influire sull'udito, come:

- alcuni antibiotici (ad esempio, aminoglicosidi o vancomicina);
- medicinali contenenti platino utilizzati per curare il cancro;
- compresse diuretiche (diuretici dell'ansa) utilizzate per eliminare i liquidi in eccesso.

L'uso concomitante di questi medicinali con TEPEZZA può aumentare il rischio di problemi di udito.

Gravidanza, allattamento e contraccezione

Gravidanza

Se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Non usi questo medicinale se è incinta. TEPEZZA può causare danni al feto.

Contraccezione

Se è in età fertile, deve usare un metodo anticoncezionale adeguato durante il trattamento con TEPEZZA e per almeno 6 mesi dopo l'ultimo trattamento.

Allattamento

Non usi questo medicinale se stai allattando al seno. Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno e non è noto il rischio per il neonato allattato al seno. Se prevedi di allattare, chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con TEPEZZA potrebbe avvertire stanchezza o mal di testa, che potrebbero compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se presenta questi sintomi non si metta alla guida di un'auto né usi macchinari.

TEPEZZA contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 1,05 mg di polisorbato 20 in ogni volume di 10,5 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato TEPEZZA

Questo medicinale viene somministrato in una struttura sanitaria sotto la supervisione di un operatore sanitario.

Riceverà otto infusioni somministrate una volta ogni tre settimane. La dose di Tepezza dipende dal peso corporeo.

Un medico o un infermiere le somministrerà il medicinale tramite infusione endovenosa (flebo). Il medico stabilirà la durata dell'infusione.

Se viene somministrata una dose eccessiva di TEPEZZA

TEPEZZA le verrà somministrato da personale sanitario ed è improbabile che lei ne riceva una dose eccessiva. Se ciò dovesse accadere, il medico la monitorerà per rilevare eventuali segni o sintomi di effetti indesiderati e, se necessario, li tratterà di conseguenza.

Se salta una dose di TEPEZZA

Se salta una dose, si rivolga immediatamente al medico per fissare un altro appuntamento per la somministrazione di TEPEZZA. Il medico deciderà quando somministrarle la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con TEPEZZA

Non interrompa il trattamento con TEPEZZA senza prima averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante o dopo l'infusione:

Reazioni correlate all'infusione (comuni, possono interessare fino a 1 persona su 10)

Potrebbe riscontrare sintomi quali:

- difficoltà respiratorie o dolore al petto
- arrossamento o vampate di calore sulla pelle o eruzione cutanea
- brividi o tremori
- sensazione di star male
- stordimento
- battito cardiaco accelerato
- perdita di coscienza

Contatti immediatamente un medico o si rechi al pronto soccorso più vicino se manifesta uno dei seguenti sintomi:

Glicemia molto alta (iperglicemia)

TEPEZZA può causare livelli elevati di zucchero nel sangue non controllati, soprattutto se soffre già di diabete o pre-diabete. Informi immediatamente il medico, l'infermiere o si rechi al pronto soccorso più vicino se manifesta segni di glicemia molto alta, tra cui:

- chetoacidosi diabetica (non comune, può interessare fino a 1 persona su 100): una condizione potenzialmente fatale nelle persone con diabete in cui la mancanza di insulina provoca un aumento dei livelli di zucchero nel sangue e dei chetoni. I primi sintomi includono una forte sete e la necessità di urinare con maggiore frequenza rispetto al solito. Potrebbe manifestare altri sintomi come nausea, vomito, sensazione di stanchezza o confusione, mal di stomaco, respiro accelerato o più profondo e alito dall'odore fruttato.
- stato iperglicemico iperosmolare (non nota, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): una condizione grave che si verifica quando la glicemia diventa estremamente alta per diversi giorni o settimane, portando a grave disidratazione e confusione.

Contatti un medico il prima possibile se manifesta uno dei seguenti sintomi:

Problemi di udito

Potrebbe riscontrare sintomi quali:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- sensazione di orecchie tappate o pressione nell'orecchio (fastidio auricolare)
- perdita parziale o totale dell'udito
- ronzio o fischio nelle orecchie (tinnito)
- sentire la propria voce più forte del normale
- udito ovattato

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- danno al timpano
- sensibilità aumentata a suoni particolari

Peggioramento della malattia infiammatoria intestinale (non comune, può interessare fino a 1 persona su 100)

I sintomi possono includere un aumento delle feci liquide con dolore o crampi allo stomaco oppure sangue nelle feci.

Vedere anche paragrafo 2, "Avvertenze e precauzioni", per maggiori informazioni.

Altri effetti indesiderati:

la maggior parte degli effetti indesiderati che seguono sono di grado da lieve a moderato.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- crampi muscolari
- diarrea
- perdita di capelli
- sentirsi estremamente stanchi o privi di energia
- sensazione di star male (nausea)
- mal di testa

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- cute secca
- cambiamento nel senso del gusto
- COVID-19
- pressione alta
- perdita di peso
- diabete mellito
- unghie che si spezzano, si rompono o si staccano dal letto ungueale
- perdita di sopracciglia o ciglia
- pre-diabete
- alterazione del colore delle unghie
- assenza di una o più mestruazioni
- ciclo irregolare
- mestruazioni abbondanti
- mestruazioni scarse
- dolore o crampi durante la mestruazione

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- unghia incarnita

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TEPEZZA

TEPEZZA verrà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o l'ambulatorio.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Flaconcini non aperti:

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TEPEZZA

- Il principio attivo è teprotumumab.
- Ogni flaconcino contiene 500 mg di teprotumumab.

Gli altri componenti sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 20 (E432) e trealosio diidrato. Vedere paragrafo 2, "TEPEZZA contiene polisorbato".

Descrizione dell'aspetto di TEPEZZA e contenuto della confezione

TEPEZZA è una polvere per concentrato per soluzione per infusione, fornita in un flaconcino di vetro con tappo di gomma contenente 500 mg di teprotumumab. La polvere è di colore da bianco a bianco sporco, fornita in un flaconcino monodose. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore

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

Produttore

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Posologia e modo di somministrazione

TEPEZZA deve essere preparato da un operatore sanitario, il quale adotterà una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata.

Preparazione del medicinale prima della somministrazione

Passaggio 1: calcolare la dose (mg) e determinare il numero di flaconcini necessari per la dose da 10 o 20 mg/kg in base al peso del paziente. Ogni flaconcino di TEPEZZA contiene 500 mg di teprotumumab.

Passaggio 2: utilizzando un'adeguata tecnica asettica, ricostituire ogni flaconcino con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Fare in modo di non dirigere il flusso del diluente sulla polvere liofilizzata, che ha un aspetto simile a una tavoletta. Non agitare, ma mescolare delicatamente la soluzione facendo ruotare il flaconcino fino a quando la polvere liofilizzata non si sarà sciolta. La soluzione ricostituita ha un volume totale di 10,5 mL. Prelevare 10,5 mL di soluzione ricostituita per ottenere 500 mg. Dopo la ricostituzione, la concentrazione finale è pari a 47,6 mg/mL.

Passaggio 3: prima di procedere all'infusione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita in soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Per preparare la soluzione diluita, utilizzare sacche per infusione da 100 mL per una dose inferiore a 1 800 mg e sacche per infusione da 250 mL per una dose uguale o superiore a 1 800 mg. Per mantenere un volume costante nella sacca per infusione, è necessario utilizzare una siringa e un ago sterili per aspirare il volume equivalente alla quantità di soluzione ricostituita da collocare nella sacca per infusione. Il volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prelevato deve essere scartato.

Passaggio 4: prelevare il volume richiesto dal/i flaconcino/i ricostituito/i in base al peso del paziente (in kg) e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare. Se refrigerata prima della somministrazione, lasciare che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'infusione. Si deve prestare attenzione per garantire la sterilità della soluzione preparata.

Non sono state osservate incompatibilità tra teprotumumab e sacche in polietilene (PE), cloruro di polivinile (PVC), poliuretano (PUR) o poliolefina (PO) e set per somministrazione endovenosa.

Aspetto alla ricostituzione

Dopo la ricostituzione, TEPEZZA è una soluzione da limpida a opalescente, quasi incolore o leggermente marrone, priva di particelle estranee. Prima della somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere ispezionata per verificare la presenza di particelle o alterazione del colore. In presenza di particolato o evidente alterazione del colore, eliminare il flaconcino.

Conservazione della soluzione per infusione ricostituita e diluita

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita nel flaconcino è stata dimostrata fino a 4 ore a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) o fino a 48 ore a una temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C.

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita nella sacca per infusione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, seguita da 24 ore se conservata a temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche, controllate e validate. Se refrigerata prima della somministrazione, la soluzione diluita deve essere a temperatura ambiente prima dell'infusione.

Modo di somministrazione

- Questo medicinale deve essere somministrato tramite infusione endovenosa. Non deve essere somministrato tramite iniezione o bolo endovenoso.
- Prima dell'infusione:
 - ricostituire la polvere con acqua per preparazioni iniettabili.
 - La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita in soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione.
- TEPEZZA non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.
- Per le prime 2 infusioni, la soluzione diluita deve essere somministrata per via endovenosa nell'arco di almeno 90 minuti. Se ben tollerate, il tempo minimo per le infusioni successive può essere ridotto a 60 minuti.
- Se l'infusione di 60 minuti non è ben tollerata, la durata minima per le infusioni successive deve rimanere di 90 minuti, la velocità di infusione deve essere ridotta e si raccomanda la pre-medicazione per le infusioni successive.

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.