

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TEPEZZA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg teprotumumabu. Teprotumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Roztwór po rekonstytucji zawiera 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) teprotumumabu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 1,05 mg polisorbatu 20 w każdym 10,5 ml objętości po rekonstytucji.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu)

Liofilizowany proszek w kolorze od białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TEPEZZA jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu orbitopatii tarczycowej (ang. *Thyroid Eye Disease*, *TED*) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem leczniczym musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu orbitopatii tarczycowej. Produkt leczniczy musi być podawany przez fachowy personel medyczny i pod nadzorem lekarza z dostępem do odpowiedniego wsparcia medycznego w celu kontrolowania reakcji związanych z infuzją.

Dawkowanie

Dawkowanie opiera się na rzeczywistej masie ciała pacjenta. Zalecana dawka to 10 mg/kg masy ciała w dawce początkowej, a następnie 20 mg/kg masy ciała w 7 dodatkowych dawkach podawanych raz na trzy tygodnie we wlewie dożylnym.

W przypadku pierwszych 2 infuzji rozcieńczony roztwór podaje się we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 90 minut. Jeśli produkt jest dobrze tolerowany, infuzje od 3. do 8. można podawać przez 60 minut co trzy tygodnie (patrz Sposób podawania). Odpowiedź kliniczna spodziewana jest po

8 dawkach leczenia. Jeśli w tym schemacie nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, nie należy podawać dodatkowych dawek.

Zalecane wstępne leczenie

W przypadku pacjentów, u których wystąpiły natychmiastowe reakcje nadwrażliwości lub reakcje związane z infuzją podczas pierwszych dwóch infuzji teprotumumabu, zaleca się wstępne leczenie lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi, kortykosteroidami i (lub) podawanie wszystkich kolejnych infuzji z mniejszą szybkością (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie uważa się za konieczne dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Ogólnie nie oczekuje się, aby zaburzenie czynności nerek miało znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych. W związku z tym nie uważa się za konieczne dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Upośledzenie czynności wątroby

Ogólnie nie oczekuje się, aby upośledzenie czynności wątroby miało znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych. Nie uważa się za konieczne dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Teprotumumabu nie należy stosować u dzieci od urodzenia do okresu dojrzewania przed zakończeniem wzrostu ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa związane z potencjalnym zmniejszeniem masy kostnej i zmniejszeniem przyrostu masy ciała (patrz punkt 5.3).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności teprotumumabu u dzieci i młodzieży w okresie dojrzewania po zakończeniu wzrostu, które nie ukończyły 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

- Ten produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym. Nie wolno go podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia ani bolusa.
- Przed infuzją:
 - proszek należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań.
 - Roztwór po rekonstytucji należy następnie rozcieńczyć w roztworze do infuzji 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu.
- Produktu leczniczego TEPEZZA nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przez tę samą linię infuzyjną.
- W przypadku pierwszych 2 infuzji rozcieńczony roztwór podaje się dożylnie we wlewie trwającym co najmniej 90 minut. W przypadku dobrej tolerancji minimalny czas kolejnych infuzji można skrócić do 60 minut.
- Jeśli 60-minutowa infuzja nie jest dobrze tolerowana, minimalny czas kolejnych infuzji powinien pozostać na poziomie 90 minut, szybkość infuzji powinna zostać zmniejszona, a przed kolejnymi infuzjami zalecane jest podanie leków.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją

Teprotumumab może powodować reakcje związane z infuzją. Reakcje związane z infuzją zgłaszano u około 4% pacjentów leczonych teprotumumabem (patrz punkt 4.8).

Reakcje związane z infuzją mogą wystąpić podczas każdej infuzji lub w ciągu 90 minut po infuzji. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani przez cały czas trwania infuzji i przez 90 minut po jej zakończeniu.

Po okresie monitorowania pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z fachowym personelem medycznym w przypadku wystąpienia objawów reakcji związanych z infuzją, w tym przemijającego nadciśnienia, uczucia gorąca, tachykardii, duszności, bólu głowy, bólu brzucha, bólu mięśni, palpacji, wysypki, omamów dotykowych, paraliżu sennego, przekrwienia nosa, pokrzywki lub biegunki.

W zależności od ciężkości reakcji związanej z infuzją należy przerwać lub wstrzymać infuzję i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. U pacjentów, u których wystąpi reakcja na infuzję, należy rozważyć wstępne podanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, kortykosteroidów i (lub) podawanie wszystkich kolejnych infuzji z mniejszą szybkością.

Upośledzenie słuchu

Teprotumumab może powodować poważne upośledzenie słuchu, w tym utratę słuchu, która w niektórych przypadkach może być trwała. Zdarzenia związane z upośledzeniem słuchu, w tym utrata słuchu (zgłaszana jako głuchota, niedosłuch neurosensoryczny, głuchota jednostronna, dysfunkcja trąbki słuchowej, zięjąca trąbka słuchowa, nadwrażliwość słuchu, niedosłuch, autofonia i szum w uszach oraz zaburzenie błony bębenkowej) były obserwowane w badaniach klinicznych (13,8%) i doświadczeniach po wprowadzeniu teprotumumabu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Należy zalecić pacjentom niezwłoczne zgłaszanie lekarzowi objawów upośledzenia słuchu.

U pacjentów z istniejącym wcześniej upośledzeniem słuchu może wystąpić pogorszenie objawów upośledzenia słuchu w trakcie lub po zakończeniu leczenia teprotumumabem. U tych pacjentów należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem.

Słuch pacjenta należy ocenić za pomocą audiometrii przed rozpoczęciem leczenia (pierwsza infuzja), w trakcie leczenia (około trzeciej lub czwartej infuzji) i po zakończeniu leczenia teprotumumabem. Jeśli u pacjenta występują subiektywne zmiany słuchu podczas leczenia, w razie potrzeby zalecane są dodatkowe oceny audiometryczne. U wszystkich pacjentów zaleca się monitorowanie zmian słuchu przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. W przypadku pacjentów, u których wystąpią zmiany słuchu, konieczna może być dłuższa obserwacja, według uznania lekarza prowadzącego.

Należy zdecydowanie rozważyć przerwanie stosowania teprotumumabu u pacjentów z utratą słuchu wymagającą interwencji, ograniczającą zdolność do samodzielnej opieki lub uznaną za głęboką.

Jednoczesne terapie

Należy zachować ostrożność podczas podawania teprotumumabu pacjentom otrzymującym jednocześnie leki o znanym działaniu ototoksycznym (np. aminoglikozydy, wankomycynę, chemioterapeutyczne produkty lecznicze zawierające platynę, diuretyki pętlowe) ze względu na potencjalne ryzyko addytywnego wpływu na upośledzenie słuchu.

Nie stwierdzono interakcji między teprotumumabem a produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują skurcze mięśni (np. leki przeciwtarczycowe, fluorochinolony, statyny) (patrz punkt 4.5).

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych teprotumumabem może wystąpić hiperglikemia. Zdarzenia związane z hiperglikemią obejmują podwyższone stężenie glukozy we krwi, cukrzycę, upośledzoną tolerancję glukozy i podwyższone stężenie hemoglobiny glikowanej. W podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych dotyczących TED u 13,2% pacjentów (z których u 80% występował wcześniej stan przedcukrzycowy lub cukrzyca) wystąpiła hiperglikemia lub zdarzenia związane z hiperglikemią. U jednego pacjenta wystąpiła cukrzycowa kwasica ketonowa. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano również przypadki hiperglikemicznego stanu hiperosmolarnego u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym i cukrzycą (patrz punkt 4.8).

W razie konieczności hiperglikemię i związane z nią zdarzenia należy leczyć produktami leczniczymi do kontroli glikemii. Pacjenci muszą zostać poddani ocenie pod kątem podwyższonego stężenia glukozy we krwi i objawów hiperglikemii przed infuzją i muszą być monitorowani w trakcie leczenia teprotumumabem. Pacjenci z hiperglikemią lub wcześniej występującą cukrzycą muszą znajdować się pod odpowiednią kontrolą glikemii przed i w trakcie otrzymywania teprotumumabu (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia teprotumumabem.

Zaostrzenie istniejącego wcześniej nieswoistego zapalenia jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD)

Teprotumumab może powodować zaostrzenie istniejącego wcześniej nieswoistego zapalenia jelit (IBD). Pacjenci z IBD powinni być monitorowani pod kątem zaostrzenia choroby. W przypadku podejrzenia zaostrzenia IBD należy rozważyć przerwanie leczenia. Pacjenci, u których występowało wcześniej nieswoiste zapalenie jelit, zostali wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 4.8).

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim podaniu teprotumumabu (patrz punkt 4.6).

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjentom należy zalecić zaprzestanie palenia tytoniu i unikanie hałasu o dużym natężeniu podczas leczenia teprotumumabem. Ponadto należy odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed i w trakcie przyjmowania teprotumumabu.

Materiały edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać produkt leczniczy TEPEZZA, muszą upewnić się, że otrzymali i zapoznali się z materiałami edukacyjnymi dla fachowego personelu medycznego. Lekarze muszą omówić z pacjentem korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem tego produktu leczniczego oraz przekazać mu przewodnik dla pacjenta. Pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych upośledzenia słuchu w trakcie leczenia natychmiast zgłosili się do lekarza. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować

skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i powinny niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zajdą w ciążę.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 1,05 mg polisorbatu 20 w każdym 10,5 ml objętości po rekonstytucji. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ teprotumumab jest usuwany z obiegu krwi przez katabolizm proteolityczny, nie oczekuje się interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji (metody skutkujące mniej niż 1% ciąż) przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po ostatnim podaniu teprotumumabu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania teprotumumabu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu (patrz punkt 5.3)

W oparciu o mechanizm działania hamujący receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R) i działanie teratogenne obserwowane w badaniach rozwojowych na zwierzętach, teprotumumab może powodować wrodzone wady rozwojowe, takie jak opóźnienie wzrostu płodu i anomalie rozwojowe, gdy jest podawany w okresie ciąży (patrz punkt 5.3). Z tego względu produkt leczniczy TEPEZZA jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego TEPEZZA, leczenie należy przerwać, a pacjentkę należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy teprotumumab przenika do mleka ludzkiego. Teprotumumab wywoływał szkodliwy wpływ na rozwój płodu u zwierząt (patrz punkt 5.3). Dlatego w celu zachowania ostrożności nie należy stosować teprotumumabu w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ teprotumumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Wśród uczestniczek w wieku rozrodczym podczas badań klinicznych zgłaszano zaburzenia miesiączkowania (brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, obfite krwawienie miesiączkowe, skąpe krwawienie miesiączkowe, nieregularne miesiączkowanie) (patrz punkt 4.8).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

TEPEZZA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania teprotumumabu zgłaszano zmęczenie i bóle głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to skurcze mięśni (27,6%), biegunka (14,5%), łysienie (13,2%), hiperglikemia (13,2%), zmęczenie (12,5%), nudności (10,5%) i ból głowy (10,5%).

Najważniejsze zgłaszane ciężkie działania niepożądane to cukrzycowa kwasica ketonowa (0,7%), głuchota przewodzeniowa (0,7%), głuchota (1,3%), głuchota jednostronna (0,7%), biegunka (0,7%), reakcja związana z infuzją (0,7%), cukrzyca (2,6%) i nieswoiste zapalenie jelit (0,7%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono poniżej w tabeli 1. Częstości występowania działań niepożądanych oparte są na 4 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem 285 pacjentów (teprotumumab = 152 pacjentów; placebo = 133 pacjentów). Pacjenci byli narażeni na działanie teprotumumabu przez medianę 148 dni. Częstości występowania działań niepożądanych z badań klinicznych są oparte na częstościach zdarzeń niepożądanych związanych ze wszystkimi przyczynami, gdzie część zdarzeń związanych z działaniem niepożądany może mieć inne przyczyny niż produkt leczniczy, takie jak choroba, inne metody leczenia lub niepowiązane przyczyny.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($> 1/10$)	Często ($> 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana/częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		COVID-19			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Cukrzyca ¹ , hiperglikemia ¹ , podwyższone stężenie glukozy ¹ , podwyższone stężenie hemoglobiny glikowanej ¹ , upośledzona tolerancja glukozy ¹	Cukrzycowa kwasica ketonowa ¹		Hiperglikemiczny stan hiperosmolarny ^{1,2}
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Dysgeuzja			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (>1/10)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyt często (>1/1 000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana/częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota, niedosłuch, niedosłuch neurosensoryczny, autofonia, dysfunkcja trąbki słuchowej, zięjąca trąbka słuchowa, dyskomfort w uchu, szum w uszach	Głuchota przewodzeniowa, głuchota jednostronna, nadwrażliwość słuchu, zaburzenie błony bębenkowej		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności		Nieswoiste zapalenie jelit ¹		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Suchość skóry, zaburzenie łożyska paznokcia, przebarwienie paznokci, łamliwość paznokci, utrata rzęs	Wrastające paznokcie		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Brak miesiączki, skąpa miesiączka, bolesne miesiączkowanie, menstruacja nieregularna, obfite krwawienie menstruacyjne			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie				
Badania diagnostyczne		Obniżona masa ciała			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcje związane z infuzją ¹			

¹ Patrz poniższy opis wybranych działań niepożądanych

² Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu – częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją zaobserwowano u 3,9% pacjentów leczonych teprotumumabem i wszystkie miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i były przemijające, a w razie potrzeby były skutecznie kontrolowane lekami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami. Informacje na temat działań, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Upośledzenie słuchu

W badaniach klinicznych upośledzenie słuchu obejmuje utratę słuchu [niedosłuch (5,3%), szum w uszach (3,3%), głuchotę (1,3%), niedosłuch neurosensoryczny (1,3%) i głuchotę jednostronną (0,7%), dysfunkcję trąbki słuchowej (1,3%), zięjącą trąbkę słuchową (1,3%), autofonię (1,3%), nadwrażliwość słuchu (0,7%) i zaburzenie błony bębenkowej (0,7%)]. Jeden pacjent (0,7%) z występującym wcześniej upośledzeniem słuchu zgłosił zdarzenie niedosłuchu neurosensorycznego, które doprowadziło do przerywania stosowania teprotumumabu. Dodatkowo, jeden pacjent (0,7%) z występującym wcześniej upośledzeniem słuchu zgłosił poważne zdarzenie głuchoty przewodzeniowej, również skutkujące przerywaniem stosowania teprotumumabu. Postępowanie kliniczne w przypadku upośledzenia słuchu, patrz punkt 4.4.

Hiperglikemia

W badaniach klinicznych hiperglikemia (5,3%) i zdarzenia związane z hiperglikemią, w tym podwyższone stężenie glukozy we krwi (3,3%), cukrzyca (2,6%), upośledzona tolerancja glukozy (1,3%), podwyższone stężenie hemoglobiny glikowanej (2,0%) miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i były leczone w razie potrzeby za pomocą leków stosowanych do kontroli glikemii. W badaniach klinicznych zgłoszono jedno zdarzenie cukrzycowej kwasicy ketonowej (0,7%) u pacjenta, który otrzymał pojedynczą dawkę teprotumumabu. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki hiperglikemicznego stanu hiperosmolarnego. Wszystkie zdarzenia cukrzycy, cukrzycowej kwasicy ketonowej i hiperglikemicznego stanu hiperosmolarnego wystąpiły u pacjentów z występującą wcześniej cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym oraz innymi chorobami współistniejącymi. U pacjentów z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym na początku badania może wystąpić zaostrzenie hiperglikemii, ponieważ receptory insuliny i IGF-1 są homologiczne i mają wspólne szlaki sygnalizacyjne. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku hiperglikemii przedstawiono w punkcie 4.4.

Nieswoiste zapalenie jelit (IBD)

W badaniu TED01RV u uczestnika leczonego teprotumumabem, u którego wcześniej występowało IBD, wystąpiła ciężka biegunka. To ciężkie działanie niepożądane (0,7%) doprowadziło do przerywania leczenia, patrz punkt 4.4.

Łysienie i utrata rzęs

W badaniach klinicznych u 13,2% pacjentów leczonych teprotumumabem wystąpiło łysienie, a u 2,0% utrata rzęs. W większości przypadków miały one nasilenie łagodne. U pacjentów może wystąpić utrata włosów, utrzymująca się po zakończeniu leczenia teprotumumabem.

Kurcze mięśni

W badaniach klinicznych kurcze mięśni były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u 27,6% pacjentów. Niektóre z tych działań wystąpiły ponad 4 miesiące po ostatniej infuzji i trwały ponad 3 miesiące. Większość działań była łagodna, przemijająca, samoograniczająca się i możliwa do opanowania bez konieczności przerywania leczenia teprotumumabem.

Łamliwość paznokci

W badaniach klinicznych łamliwość paznokci zgłaszano u 2,0% pacjentów, a niektóre z tych działań trwały dłużej niż 3 miesiące.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie teprotumumabu. Leczenie polega na przerwaniu stosowania produktu leczniczego i terapii wspomagającej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG13

Mechanizm działania

Mechanizm działania teprotumumabu u pacjentów z TED nie został w pełni scharakteryzowany. Teprotumumab wiąże się z IGF-1R i blokuje jego aktywację i sygnalizację.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania teprotumumabu oceniano u 287 pacjentów z orbitopatią tarczycową w czterech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J i HZNP-TEP-403).

We wszystkich badaniach pacjenci otrzymywali teprotumumab w postaci pierwszej infuzji w dawce 10 mg/kg mc., a następnie infuzji w dawce 20 mg/kg mc. co 3 tygodnie, łącznie 8 infuzji.

Pacjenci byli w stanie eutyreozy lub mieli stężenie tyroksyny i wolnej trijodotyroniny nieprzekraczające 50% powyżej lub poniżej normy. Wykluczono pacjentów z neuropatią nerwu wzrokowego.

Pacjenci, którzy otrzymywali terapie immunosupresyjne (w tym rytuksymab, tocilizumab lub jakiegokolwiek inny niesteroidowy lek immunosupresyjny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym), a także ci, którzy stosowali doustne lub dożylnie steroidy w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, nie byli dopuszczeni do udziału w badaniach. Ponadto wykluczono również pacjentów, którzy przeszli napromienianie oczodołu lub jakiegokolwiek leczenie chirurgiczne z powodu orbitopatii tarczycowej.

Aktywna orbitopatia tarczycowa

Do badań TED01RV, OPTIC i OPTIC-J włączono 225 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z aktywną orbitopatią tarczycową (111 zrandomizowano do grupy teprotumumabu, a 114 do grupy placebo).

U pacjentów z aktywną orbitopatią tarczycową średni czas od rozpoznania TED wynosił 5,74 miesiąca, średni wytrzeszcz dla badanego oka wynosił 22,52 mm, a średni wynik w klinicznej skali aktywności CAS dla badanego oka wynosił 5,0.

Wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa badanej populacji w badaniach TED01RV, OPTIC i OPTIC-J była następująca: mediana wieku 52,0 lat (zakres: od 20 do 79 lat); 14,2% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych; 72,4% kobiet; 76,0% osób niepalących.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu fazy II TED01RV był ogólny wskaźnik odpowiedzi, zdefiniowany jako odsetek uczestników ze zmniejszeniem wyniku CAS ≥ 2 -punkty i zmniejszeniem wytrzeszczu względem wartości wyjściowej w badanym oku ≥ 2 mm, pod warunkiem braku odpowiedniego pogorszenia (zwiększenie wyniku CAS ≥ 2 punkty lub zwiększenie wytrzeszczu o ≥ 2 mm w drugim oku) w 24 tygodniu.

Wyniki skuteczności w badaniu TED01RV podsumowano w tabeli 2.

Tabela 2. Przegląd parametrów skuteczności w badaniu TED01RV w 24. tygodniu (populacja ITT)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Różnica w leczeniu (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Ogólny wskaźnik odpowiedzi, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Drugorzędowe punkty końcowe^b				
Wytrzeszcz w badaniu (mm), średnia LS	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS w badanym oku, średnia LS	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Zmiana względem wartości wyjściowej funkcji wzroku według GO-QoL, średnia LS	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = kliniczna skala aktywności; CI = przedział ufności; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; GO-QoL = kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z orbitopatią Gravesa; LS = metoda najmniejszych kwadratów
 Uwaga: przedstawione wyniki dotyczą badanego oka pod względem ogólnego odsetka odpowiedzi i zmiany względem wartości wyjściowej dotyczącej wytrzeszczu.

^aWartość p uzyskano z modelu regresji logistycznej z leczeniem i statusem palenia jako zmiennymi towarzyszącymi.

Współczynnik szans dla teprotumumabu w porównaniu z placebo wynosił 8,86 (95% CI [3,29; 23,83]).

^b W przypadku drugorzędowych punktów końcowych wyniki analizy uzyskano z modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (MMRM) z nieustrukturyzowaną macierzą kowariancji z wykorzystaniem leczenia, statusu palenia, wartości wyjściowej, wizyty, interakcji leczenie-wizyta i wizyta-wartość wyjściowa jako efektów stałych. Zmianę względem wartości wyjściowej równą zero przypisano podczas pierwszej wizyty wyjściowej pacjentom, u których nie przeprowadzono oceny po wizycie wyjściowej.

Uwaga: w przypadku zmiennych analizy według GO-QoL przekształcony wynik jest sumą wyników z poszczególnych pytań w skali od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (najlepszy stan zdrowia).

Po 48-tygodniach po leczeniu 14 z 29 pacjentów z wytrzeszczem, którzy odpowiedzieli na leczenie (48,3%) w grupie teprotumumabu utrzymało status odpowiedzi, podczas gdy u 11 z 29 pacjentów (37,9%) wystąpił nawrót. Nawrót zdefiniowano jako zwiększenie wytrzeszczu o ≥ 2 mm od 24. tygodnia w badanym oku.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach fazy III OPTIC i OPTIC-J był wskaźnik odpowiedzi dotyczący wytrzeszczu w 24. tygodniu [zdefiniowany jako odsetek pacjentów ze zmniejszeniem wytrzeszczu o ≥ 2 mm względem wartości wyjściowej w badanym oku, bez pogorszenia (zwiększenie o ≥ 2 mm) wytrzeszczu w drugim oku].

Wyniki skuteczności badań OPTIC i OPTIC-J podsumowano odpowiednio w tabelach 3 i 4.

Tabela 3. Przegląd parametrów skuteczności w badaniu OPTIC w 24. tygodniu (populacja ITT)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Różnica w leczeniu (95% CI)	wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Wskaźnik odpowiedzi dot. wytrzeszczu, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Drugorzędowe punkty końcowe				
Ogólny wskaźnik odpowiedzi, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
Wskaźnik odpowiedzi CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Różnica w leczeniu (95% CI)	wartość p
Zmiana względem wartości wyjściowej dot. wytrzeszczu (mm) do 24 tygodnia, średnia LS	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Wskaźnik odpowiedzi dot. podwójnego widzenia, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Zmiana względem wartości wyjściowej funkcji wzroku według GO-QoL, średnia LS	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Zmiana względem wartości wyjściowej wyglądu według GO-QoL, średnia LS	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = kliniczna skala aktywności; CI = przedział ufności; GO-QoL = kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z orbitopatią Gravesa; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; LS = metoda najmniejszych kwadratów

Uwaga: przedstawione wyniki dotyczą badanego oka pod względem wskaźnika odpowiedzi dotyczącej wytrzeszczu, ogólnego wskaźnika odpowiedzi, wskaźnika odpowiedzi CAS i wskaźnika odpowiedzi dotyczącej podwójnego widzenia. Ogólny wskaźnik odpowiedzi = osoby, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku CAS o ≥ 2 punkty i wytrzeszczu o ≥ 2 mm względem wartości wyjściowej, pod warunkiem, że nie nastąpiło odpowiednie pogorszenie (zwiększenie o ≥ 2 punkty/mm) wyniku CAS lub wytrzeszczu w drugim oku w 24. tygodniu.

Wskaźnik odpowiedzi CAS = osoby, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku CAS do wartości 0 lub 1 w 24. tygodniu.

Wskaźnik odpowiedzi dotyczącej podwójnego widzenia = osoby, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie podwójnego widzenia w badanym oku o ≥ 1 stopień bez pogorszenia o co najmniej jeden stopień w drugim oku w 24. tygodniu.

^a Test Cochrańa-Mantela-Haenszela (CMH) stratyfikowany według statusu palenia tytoniu (palący vs niepalący).

^b Wyniki uzyskane z analizy w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (MMRM) z nieustrukturyzowaną macierzą kowariancji obejmującą wartość wyjściową, status palenia tytoniu, grupę leczoną, wizytę, interakcje wizyta-leczenie i wizyta-wartość wyjściowa. Zmianę względem wartości wyjściowej równą 0 przypisano podczas pierwszej wizyty po wizycie wyjściowej wszystkim pacjentom, bez żadnej wartości wyjściowej.

^c Oceniono na podstawie tylko tych osób, u których na początku badania występowało podwójne widzenie.

Spośród 34 pacjentów z wytrzeszczem w 24. tygodniu, u 10 (29,4%) wystąpił nawrót choroby podczas 48-tygodniowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia. Spośród 21 pacjentów, u których przeprowadzono ocenę w 72. tygodniu, 19 (90,5%) utrzymało status odpowiedzi.

Tabela 4. Przegląd parametrów skuteczności w badaniu OPTIC-J w 24. tygodniu (populacja ITT)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Różnica w leczeniu (95% CI)	wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Wskaźnik odpowiedzi dot. wytrzeszczu, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Drugorzędowe punkty końcowe				
Ogólny wskaźnik odpowiedzi, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
Wskaźnik odpowiedzi CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Zmiana względem wartości wyjściowej dot. wytrzeszczu, średnia LS	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = kliniczna skala aktywności; CI = przedział ufności; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem;

LS = metoda najmniejszych kwadratów

Uwaga: przedstawione wyniki dotyczą badanego oka pod względem wskaźnika odpowiedzi dotyczącej wytrzeszczu, ogólnego wskaźnika odpowiedzi i wskaźnika odpowiedzi CAS.

Ogólny wskaźnik odpowiedzi = osoby, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku CAS o ≥ 2 punkty i wytrzeszczu o ≥ 2 mm względem wartości wyjściowej, pod warunkiem, że nie nastąpiło odpowiednie pogorszenie (zwiększenie o ≥ 2 punkty/mm) wyniku CAS lub wytrzeszczu w drugim oku w 24. tygodniu.

Wskaźnik odpowiedzi CAS = osoby, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku CAS do wartości 0 lub 1 w 24. tygodniu.

^a Wartość p oszacowano na podstawie testu Cochran-Mantela-Haenszela skorygowanego o czynnik stratyfikacji randomizacji (status palenia tytoniu).

^b Wartość p pochodzi z analizy w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów z nieustrukturyzowaną macierzą wariancji-kowariancji obejmującą zmianę względem wartości wyjściowej jako zmienną zależną i następujące zmienne towarzyszące: wartość wyjściowa, grupa leczona, status palenia tytoniu, wizyta, interakcje wizyta-leczenie i wizyta-wartość wyjściowa.

Przewlekła orbitopatia tarczycowa

Do badania fazy IV (HZNP-TEP-403) włączono 62 pacjentów z przewlekłą orbitopatią tarczycową (42 zrandomizowano do grupy leczonej teprotumumabem i 20 do grupy placebo). U pacjentów z przewlekłą orbitopatią tarczycową średni czas od rozpoznania TED wynosił 5,18 roku, średni wytrzeszcz dla badanego oka wynosił 24,40 mm, a średni wynik CAS dla badanego oka wynosił 0,4. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa badanej populacji była następująca: mediana wieku 49 lat (zakres: od 18 do 75 lat); 85,5% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, 14,5% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych; 80,6% kobiet i 87,1% osób niepalących.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu HZNP-TEP-403 była średnia zmiana względem wartości wyjściowej dotycząca wytrzeszczu w badanym oku w 24. tygodniu. Pierwszym drugorzędownym punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi dotyczącej wytrzeszczu zdefiniowany jako odsetek uczestników ze zmniejszeniem wytrzeszczu o ≥ 2 mm względem wartości wyjściowej w badanym oku, bez pogorszenia (zwiększenie o ≥ 2 mm) wytrzeszczu w drugim oku w 24. tygodniu.

Wyniki skuteczności w badaniu HZNP-TEP-403 podsumowano w tabeli 5.

Tabela 5. Przegląd parametrów skuteczności w badaniu HZNP-TEP-403 w 24. tygodniu (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Różnica w leczeniu (95% CI)	wartość p
Pierwszorzędowny punkt końcowy				
Zmiana względem wartości wyjściowej dot. wytrzeszczu (mm) w 24. tygodniu, średnia LS	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
Drugorzędowny punkt końcowy				
Wskaźnik odpowiedzi dot. wytrzeszczu, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Zmiana względem wartości wyjściowej funkcji wzroku według GO-QoL, średnia LS	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

CI = przedział ufności; GO-QoL = kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z orbitopatią Gravesa;

LS = metoda najmniejszych kwadratów

Uwaga: w przypadku wskaźników odpowiedzi uczestnik, który nie ukończył oceny w 24. tygodniu, został uznany za niewykazującego odpowiedzi.

Uwaga: przedstawione wyniki dotyczą badanego oka w odniesieniu do zmiany względem wartości wyjściowej dotyczącej wytrzeszczu w 24. tygodniu i wskaźnika odpowiedzi dotyczącego wytrzeszczu.

^a Wartość p pochodzi z analizy w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów z nieustrukturyzowaną macierzą wariancji-kowariancji obejmującą zmianę względem wartości wyjściowej jako zmienną zależną i następujące zmienne towarzyszące: wartość wyjściowa, grupa leczona, wizyta, interakcje wizyta-leczenie i wizyta-wartość wyjściowa.

^b Wartość p pochodzi z dokładnego testu Fishera. Placebo było grupą odniesienia dla analizy.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TEPEZZA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z orbitopatią tarczycową (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Immunogenność

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (OPTIC), w którym teprotumumab podawano dożylnie przez okres 24 tygodni uczestnikom z aktywną orbitopatią tarczycową (TED), 4,9% (2 z 41) uczestników uzyskało dodatni wynik testu na obecność wiążących przeciwciał przeciwleukowych podczas wizyt po wizycie wyjściowej. Nie stwierdzono widocznego wpływu ADA na skuteczność, bezpieczeństwo lub farmakokinetykę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę teprotumumabu opisano za pomocą dwuprzędziałowego populacyjnego modelu farmakokinetycznego (PK). Według danych pochodzących od 10 zdrowych uczestników (dawka 1500 mg w jednorazowym wlewie dożylnym) i 176 pacjentów z orbitopatią tarczycową (TED) (pierwsza infuzja w dawce 10 mg/kg mc., a następnie 7 powtarzanych dawek 20 mg/kg mc. co 3 tyg.), farmakokinetyka teprotumumabu jest proporcjonalna do dawki. Po zastosowaniu zalecanego schematu dawkowania (pierwsza infuzja w dawce 10 mg/kg mc., a następnie 7 powtarzanych dawek 20 mg/kg mc. co 3 tyg.), średnie ($\pm$ SD) szacunkowe wartości stężeń AUC_{ss} , szczytowego $C_{max,ss}$ i minimalnego $C_{min,ss}$ teprotumumabu wynosiły odpowiednio $139 (\pm 27) \text{ mg} \times \text{h/ml}$, $675 (\pm 147) \text{ mcg/ml}$ i $159 (\pm 38) \text{ mcg/ml}$.

Dystrybucja

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania teprotumumabu, szacunkowa średnia ($\pm$ SD) PK populacji dla objętości dystrybucji teprotumumabu wynosiła $6,76 (\pm 1,17) \text{ l}$.

Metabolizm

Metabolizm teprotumumabu nie został w pełni scharakteryzowany. Oczekuje się jednak, że teprotumumab polega na metabolizmie poprzez proteolizę.

Eliminacja

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania teprotumumabu, szacunkowa średnia ($\pm$ SD) PK populacji dla klirensu teprotumumabu wynosiła $0,27 (\pm 0,07) \text{ l/dobę}$, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił $22 (\pm 4) \text{ dni}$.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce teprotumumabu po jego podaniu w zależności od wieku pacjenta (18–80 lat), płci, pochodzenia etnicznego, czynności nerek, stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT). Nie uważa się za konieczne dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp cynomolgus, przy narażeniu podobnym do narażenia u ludzi i z zastosowaniem proponowanej dawki klinicznej, u zwierząt wystąpił niebędący działaniem niepożądanym, odwracalny zanik grasicy, obniżona aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy i niższe przyrosty masy ciała.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego ani mutagennego teprotumumabu.

Płodność

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp cynomolgus nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na narządy rozrodcze samców i samic ani nieprawidłowych wyników badań histopatologicznych.

Toksyczność dla zarodka i płodu

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego siedmiu ciężarnym małpom cynomolgus podawano dożylnie jedną dawkę teprotumumabu (8,3-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi na podstawie AUC) raz w tygodniu od 20. dnia ciąży do końca ciąży. Częstość występowania poronień była wyższa w grupie leczonej teprotumumabem (2 z 7 płodów, 28,6%) w porównaniu z grupą kontrolną (1/6, 16,7%). Teprotumumab powodował zmniejszenie wzrostu płodu w okresie ciąży, zmniejszenie wielkości i masy płodu przy cesarskim cięciu, zmniejszenie masy i wielkości łożyska oraz zmniejszenie objętości płynu owodniowego. U każdego narażonego płodu zaobserwowano liczne nieprawidłowości zewnętrzne i szkieletowe, w tym: zniekształconą czaszkę, blisko osadzone oczy, mikrognację, spiczasty i zwężony nos oraz nieprawidłowości kostnienia kości czaszki, mostka, karku, stępu i zębów. Dawka testowa była poziomem, przy którym nie zaobserwowano niepożądanych efektów u matki.

W oparciu o mechanizm działania teprotumumabu, który polega na hamowaniu sygnalizacji IGF-1R, ekspozycja na teprotumumab może spowodować uszkodzenie płodu.

Toksyczność u młodych zwierząt

U młodych (11–14 miesięcy) małp cynomolgus leczenie teprotumumabem przez 13 tygodni spowodowało zmniejszenie masy kostnej (zawartości mineralnej i gęstości kości), węższe kości z cieńszą korą przypisywaną zmniejszonej ekspansji okostnej oraz zmniejszony przyrost masy ciała z pewnymi oznakami odwracalności po 13 tygodniach. Wyniki te wystąpiły przy ekspozycji podobnej do ekspozycji dorosłych ludzi przy proponowanej dawce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 20 (E432)
Trehaloza dwuwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Liofilizowany proszek w nieotwartej fiolce

3 lata

Rekonstruowany i rozcieńczony roztwór do infuzji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rekonstruowanego roztworu w fiolce przez okres przechowywania do 4 godzin w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) lub do 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym przez okres przechowywania 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, a następnie 24 godziny w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinny one być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstrukcja i rozcieńczenie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli przed podaniem produkt jest przechowywany w lodówce, przed infuzją rozcieńczony roztwór powinien mieć temperaturę pokojową.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła typu I o pojemności 20 ml, z szarym korkiem (chlorobutyl powlekany warstwą Flurotec) i aluminiowym uszczelnieniem z polipropylenowym, matowym, czerwonym wieczkiem typu flip-off.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedna fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy TEPEZZA powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej w celu zapewnienia sterylności przygotowanego roztworu.

Po rekonstrukcji teprotumumab jest prawie bezbarwnym lub lekko brązowym, przezroczystym do opalizującego roztworem, który nie zawiera obcych cząstek stałych. Przed podaniem rekonstruowany roztwór należy sprawdzić pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. W przypadku zaobserwowania obecności cząstek stałych lub przebarwienia fiolkę należy wyrzucić. Informacje na temat stabilności po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie produktu leczniczego przed podaniem

Krok 1: Obliczyć dawkę (mg) i określić liczbę fiolek potrzebnych do podania dawki 10 lub 20 mg/kg mc. na podstawie masy ciała pacjenta. Każda fiołka zawiera 500 mg teprotumumabu.

Krok 2: Stosując odpowiednią technikę aseptyczną, dodać do każdej fiolki 10 ml wody do wstrzykiwań. Upewnić się, że strumień rozcieńczalnika nie jest kierowany na liofilizowany proszek, który ma wygląd ciasta. Nie wstrząsać, tylko delikatnie mieszać roztwór, obracając fiolkę, aż do rozpuszczenia liofilizowanego proszku. Roztwór po rekonstrukcji ma całkowitą objętość 10,5 ml. Pobrać 10,5 ml roztworu po rekonstrukcji, aby uzyskać 500 mg. Po rekonstrukcji końcowe stężenie wynosi 47,6 mg/ml.

Krok 3: Przed infuzją roztwór po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć w roztworze do infuzji 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu. Do przygotowania rozcieńczonego roztworu należy użyć worków infuzyjnych o pojemności 100 ml dla dawki mniejszej niż 1800 mg i worków infuzyjnych o pojemności 250 ml dla dawki większej lub równej 1800 mg. Aby utrzymać stałą objętość w worku infuzyjnym, należy użyć sterylnej strzykawki i igły do usunięcia obliczonej objętości odpowiadającej ilości roztworu po rekonstytucji, który ma być umieszczony w worku infuzyjnym. Pobraną objętość roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu należy wyrzucić.

Krok 4: Pobrać wymaganą objętość z fiolki (fiolek) z roztworem po rekonstytucji na podstawie masy ciała pacjenta (w kg) i przenieść do worka infuzyjnego zawierającego roztwór do infuzji 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu. Wymieszać rozcieńczony roztwór przez delikatne odwracanie. Nie wstrząsać. Jeśli przed podaniem produkt jest przechowywany w lodówce, przed infuzją należy doprowadzić rozcieńczony roztwór do temperatury pokojowej. Należy zapewnić sterylność przygotowanego roztworu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie zaobserwowano niezgodności pomiędzy teprotumumabem a workami z polietylenu (PE), polichlorku winylu (PVC), poliuretanu (PUR) lub poliolefiny (PO) oraz zestawami do podawania dożylnego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1941/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Dania

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed zastosowaniem produktu leczniczego TEPEZZA w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu:

- Dostarczenie informacji fachowemu personelowi medycznemu w zakresie ryzyka upośledzenia słuchu i toksyczności dla zarodka i płodu.
- Dostarczenie informacji pacjentom w zakresie ryzyka upośledzenia słuchu i toksyczności dla zarodka i płodu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy TEPEZZA jest wprowadzany do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego zaangażowanego w opiekę nad pacjentami, którzy będą leczeni produktem leczniczym TEPEZZA, miały dostęp do następującego pakietu edukacyjnego:

- Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego
- Pakiet informacyjny dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego

• Przewodnik dla fachowego personelu medycznego

- Co wiadomo na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TEPEZZA w odniesieniu do upośledzenia słuchu i toksyczności dla zarodka i płodu.
- Postępowanie w przypadku wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych upośledzenia słuchu.
- Przed podjęciem decyzji o leczeniu produktem leczniczym TEPEZZA lekarz omówi z pacjentem następujące kwestie:
 - Możliwość powodowania przez produkt leczniczy TEPEZZA upośledzenia słuchu oraz szczegółowe informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych, na które należy zwrócić uwagę.
 - Wymóg monitorowania pod kątem upośledzenia słuchu i odpowiedniego postępowania.
 - Pacjent powinien jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza w przypadku wystąpienia zmian w słyszeniu.
 - Możliwość szkodliwego wpływu produktu leczniczego TEPEZZA na nienarodzone dziecko.

- Pacjentki rozważające leczenie produktem leczniczym TEPEZZA powinny poinformować lekarza, jeśli są w ciąży.
- Znaczenie stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym TEPEZZA.
- Pacjentki leczone produktem TEPEZZA powinny niezwłocznie powiadomić lekarza o zajściu w ciążę.
- Osoba należąca do fachowego personelu medycznego przekaze pacjentowi Przewodnik dla pacjenta i Ulotkę dołączoną do opakowania.

Pakiet informacyjny dla pacjenta:

- Ulotka dołączona do opakowania
- Przewodnik dla pacjenta
- **Przewodnik dla pacjenta:**
 - Opis ryzyka upośledzenia słuchu oraz najważniejszych objawów przedmiotowych i podmiotowych.
 - Opis postępowania w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych upośledzenia słuchu.
 - Informacje na temat dokonanej przez lekarza oceny słuchu przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia lekiem TEPEZZA.
 - Instrukcje dotyczące zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia problemów ze słuchem lub pogorszenia się istniejących problemów ze słuchem.
 - Informacje na temat ryzyka szkodliwego działania na nienarodzone dziecko.
 - Instrukcje dotyczące poinformowania lekarza o ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem TEPEZZA.
 - Instrukcje dotyczące stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem TEPEZZA.
 - Instrukcje dotyczące niezwłocznego powiadomienia lekarza w przypadku zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania leku TEPEZZA.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TEPEZZA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
teprotumumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 500 mg teprotumumabu.
Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 47,6 mg/ml teprotumumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 20 (E432), trehaloza dwuwodna. Więcej informacji zawiera ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1941/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TEPEZZA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu
teprotumumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 500 mg teprotumumabu.
Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 47,6 mg/ml teprotumumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 20 (E432), trehaloza dwuwodna. Więcej informacji zawiera ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Należy zapoznać się z treścią ulotki zawierającą okres przechowywania rozcieńczonego leku.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.,

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1941/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

TEPEZZA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji teprotumumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek TEPEZZA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TEPEZZA
3. Jak stosować lek TEPEZZA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TEPEZZA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek TEPEZZA i w jakim celu się go stosuje

Lek TEPEZZA zawiera teprotumumab, rodzaj białka (przeciwciała monoklonalne).

Lek ten jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii tarczycowej (TED).

TED to choroba autoimmunologiczna, w której układ odpornościowy (naturalne mechanizmy obronne organizmu) atakuje mięśnie i tłuszcz wokół oczu. W mięśniach i tłuszczu wokół oczu znajduje się białko o nazwie IGF-1R. U osób z TED układ odpornościowy aktywuje IGF-1R, powodując stan zapalny i obrzęk, który może wypychać oczy do przodu, powodując ich wytrzeszcz. Może to również skutkować podwójnym widzeniem, a w ciężkich przypadkach może spowodować trwałe uszkodzenie wzroku.

Substancja czynna leku TEPEZZA, teprotumumab, blokuje białko IGF-1R, dzięki czemu układ odpornościowy nie atakuje mięśni i tkanki tłuszczowej wokół oczu, co pomaga zmniejszyć obrzęk, zmniejszyć ciśnienie wokół oczu i złagodzić objawy choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TEPEZZA

Kiedy nie stosować leku TEPEZZA

- jeśli pacjent ma uczulenie na teprotumumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży (patrz punkt Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność).

W razie wątpliwości przed otrzymaniem leku TEPEZZA należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku TEPEZZA należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występowały problemy ze słuchem w przeszłości lub korzystał on z aparatów słuchowych,
- pacjent jest wrażliwy na głośne dźwięki,
- u pacjenta występuje cukrzyca lub stan przedcukrzycowy,
- u pacjenta występuje nieswoiste zapalenie jelit
- pacjentka jest w ciąży lub planuje mieć dziecko,
- pacjent jest palaczem,
- u pacjenta kiedykolwiek występowało wysokie ciśnienie krwi.

Podczas leczenia należy rzucić palenie przed rozpoczęciem leczenia, a lekarz może wymagać monitorowania ciśnienia krwi przed i w trakcie leczenia.

Lekarz wyjaśni korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem leku TEPEZZA i dostarczy pacjentowi „Przewodnik dla pacjenta”, aby pomóc mu zrozumieć ryzyko wystąpienia problemów ze słuchem i potrzebę stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia.

Reakcje związane z infuzją

Pacjent będzie monitorowany podczas infuzji i przez 90 minut po jej zakończeniu w celu sprawdzenia, czy nie wystąpiła u niego reakcja na infuzję. W przypadku wystąpienia objawów reakcji związanej z infuzją, zwłaszcza jeśli wystąpią one po okresie monitorowania, należy powiadomić lekarza lub pielęgniarkę. Objawy reakcji związanych z infuzją wymieniono w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Wysoki poziom cukru we krwi (hiperglikemia)

Lek TEPEZZA może powodować zwiększenie poziomu cukru we krwi, zwłaszcza jeśli pacjent ma już cukrzycę lub stan przedcukrzycowy (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Lekarz lub pielęgniarka będą sprawdzać poziom cukru we krwi przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeśli poziom cukru we krwi nie jest dobrze kontrolowany za pomocą obecnie przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych, należy skontaktować się z lekarzem. Ważne jest, aby przed rozpoczęciem leczenia lekiem TEPEZZA upewnić się, że poziom cukru we krwi jest odpowiednio kontrolowany.

Problemy ze słuchem

Lek TEPEZZA może powodować problemy ze słuchem, w tym ciężką utratę słuchu, która może być trwała. Objawy problemów ze słuchem wymieniono w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”. Jeśli u pacjenta występują już problemy ze słuchem, objawy mogą się nasilić w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia jakichkolwiek zmian w słuchu.

W trakcie leczenia należy unikać głośnych dźwięków. Słuch będzie monitorowany za pomocą badania słuchu przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie i po jego zakończeniu.

Lekarz zdecyduje, czy konieczne są dodatkowe badania słuchu, i będzie monitorować słuch przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jeśli wystąpi utrata słuchu wymagająca leczenia, wpływająca na zdolność wykonywania codziennych czynności lub pogarszająca się, lekarz może przerwać leczenie lekiem TEPEZZA.

Nieswoiste zapalenie jelit

Lek TEPEZZA może nasilać istniejące nieswoiste zapalenie jelit (IBD); zapalenie okrężnicy i odbytnicy, w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna. Jeśli w trakcie leczenia wystąpią jakiegokolwiek objawy zaostrzenia IBD (patrz punkt 4), należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza lub zwrócić się o pomoc medyczną.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku TEPEZZA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i korzyści stosowania tego leku w tych populacjach pacjentów.

Lek TEPEZZA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Obejmuje to leki wydawane bez recepty i leki ziołowe.

Ważne jest, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu leków, które mogą wpływać na słuch, takich jak:

- niektóre antybiotyki (np. aminoglikozydy lub wankomycyna),
- leki zawierające platynę stosowane w leczeniu raka,
- tabletki moczopędne (diuretyki pętłowe) stosowane w celu usunięcia nadmiaru płynów.

Stosowanie ich razem z lekiem TEPEZZA może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów ze słuchem.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarce przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży. Lek TEPEZZA może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Antykoncepcja

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, powinna stosować odpowiednią metodę kontroli urodzeń podczas leczenia produktem TEPEZZA i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim leczeniu.

Karmienie piersią

Nie należy stosować tego leku, jeśli pacjentka karmi piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki, a ryzyko dla niemowlęcia karmionego piersią jest nieznane. Jeśli pacjentka planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarce przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia lekiem TEPEZZA może wystąpić zmęczenie lub bóle głowy. Może to negatywnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia tych objawów nie należy prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn.

Lek TEPEZZA zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 1,05 mg polisorbátu 20 w każdym 10,5 ml objętości. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek TEPEZZA

Lek ten jest podawany w placówce opieki zdrowotnej pod nadzorem fachowego personelu medycznego.

Pacjent otrzyma osiem infuzji podawanych raz na trzy tygodnie. Dawka leku TEPEZZA zależy od masy ciała pacjenta.

Lekarz lub pielęgniarka podadzą ten lek we wlewie dożylnym (kroplówka do żyły). Lekarz zdecyduje o czasie trwania infuzji.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku

Lek TEPEZZA jest podawany pacjentowi przez fachowy personel medyczny i jest mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę leku. Jeśli tak się stanie, lekarz będzie monitorować pacjenta pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i w razie potrzeby leczyć te objawy.

Pominięcie zastosowania leku TEPEZZA

W przypadku pominięcia dawki należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady i zaplanowania kolejnej wizyty w celu przyjęcia leku TEPEZZA. Lekarz zdecyduje, kiedy należy podać kolejną dawkę.

Przerwanie stosowania leku TEPEZZA

Nie należy przerywać leczenia lekiem TEPEZZA, chyba że zostało to omówione z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli w trakcie infuzji lub po jej zakończeniu wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

Reakcje związane z infuzją (często, mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób)

Mogą wystąpić takie objawy, jak:

- trudności w oddychaniu lub ból w klatce piersiowej
- zaczerwienienie skóry lub wysypka
- dreszcze lub drżenie
- nudności
- wrażenie bliskiego omdlenia
- szybkie bicie serca
- utrata przytomności

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego oddziału ratunkowego:

Bardzo wysoki poziom cukru we krwi (hiperglikemia)

Lek TEPEZZA może powodować niekontrolowany wysoki poziom cukru we krwi, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym. Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę lub udać się do najbliższego oddziału ratunkowego, jeśli wystąpią objawy bardzo wysokiego poziomu cukru we krwi, w tym:

- cukrzycowa kwasica ketonowa (niezbyt często, mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób) – potencjalnie zagrażający życiu stan u osób z cukrzycą, w którym brak insuliny powoduje wzrost poziomu cukru we krwi i ketonów. Wczesne objawy obejmują uczucie silnego pragnienia i częstsze niż zwykle oddawanie moczu. Mogą wystąpić inne objawy, takie jak nudności, wymioty, uczucie zmęczenia lub dezorientacji, ból brzucha, szybszy lub głębszy oddech oraz oddech o owocowym zapachu.
- hiperglikemiczny stan hiperosmolarny (nieznana, częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) – poważny stan, który występuje, gdy poziom cukru we krwi staje się bardzo wysoki przez kilka dni lub tygodni, prowadząc do poważnego odwodnienia i splątania.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem:

Problemy ze słuchem

Mogą wystąpić takie objawy, jak:

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób)

- uczucie zatkanych uszu lub ucisku w uchu (dyskomfort w uchu),
- częściowa lub całkowita utrata słuchu,
- dzwonienie lub brzęczenie w uszach (szum w uszach),
- słyszenie własnego głosu głośniejsze niż zwykle,
- przytłumiony słuch.

Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób)

- uszkodzenie błony bębenkowej,
- nadwrażliwość na określone dźwięki.

Pogorszenie nieswoistego zapalenia jelit (niezbyt często, mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób)

Objawy mogą obejmować zwiększoną liczbę luźnych stolców z bólem żołądka lub skurczami, lub krew w stolcu.

W celu uzyskania więcej informacji patrz również punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”

Inne działania niepożądane:

Większość z poniższych działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- skurcze mięśni,
- biegunka,
- utrata włosów,
- uczucie skrajnego zmęczenia lub braku energii,

- nudności (mdłości),
- ból głowy.

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób)

- suchość skóry,
- zmiana w odczuwaniu smaku,
- COVID-19,
- wysoki poziom cukru we krwi,
- utrata masy ciała,
- cukrzyca,
- rozdawanie, łamanie lub odchodzenie paznokcia od łożyska,
- utrata brwi lub rzęs,
- stan przedcukrzycowy,
- przebarwienie paznokci,
- brak jednej lub więcej miesiączek,
- nieregularne miesiączki,
- obfite miesiączki,
- mniej obfite miesiączki,
- ból lub skurcze podczas miesiączki.

Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób)

- wrastające paznokcie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek TEPEZZA

Lek TEPEZZA będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku zewnętrznym i na etykiecie fiołki po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiołki:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w pudełku zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TEPEZZA

- Substancją czynną leku jest teprotumumab.
- Każda fiołka zawiera 500 mg teprotumumabu.

Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbata 20 (E432), trehaloza dwuwodna. Patrz punkt 2 „Lek TEPEZZA zawiera polisorbata 20”.

Jak wygląda lek TEPEZZA i co zawiera opakowanie

TEPEZZA jest proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, który jest dostarczany w szklanej fiolce z gumowym korkiem zawierającej 500 mg teprotumumabu. Proszek ma kolor od białego do białawego i jest dostarczany w fiolce jednodawkowej. Każde opakowanie zawiera jedna fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

Wytwórca

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road,

Dun Laoghaire

Dublin

A96 F2A8

Irlandia

Wytwórca

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy TEPEZZA powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej w celu zapewnienia sterylności przygotowanego roztworu.

Przygotowanie produktu leczniczego przed podaniem

Krok 1: Obliczyć dawkę (mg) i określić liczbę fiolek potrzebnych do podania dawki 10 lub 20 mg/kg mc. na podstawie masy ciała pacjenta. Każda fiołka TEPEZZA zawiera 500 mg teprotumumabu.

Krok 2: Stosując odpowiednią technikę aseptyczną, dodać do każdej fiołki 10 ml wody do wstrzykiwań. Upewnić się, że strumień rozcieńczalnika nie jest kierowany na liofilizowany proszek, który ma wygląd ciasta. Nie wstrząsać, tylko delikatnie mieszać roztwór, obracając fiołkę, aż do rozpuszczenia liofilizowanego proszku. Roztwór po rekonstytucji ma całkowitą objętość 10,5 ml. Pobrać 10,5 ml roztworu po rekonstytucji, aby uzyskać 500 mg. Po rekonstytucji końcowe stężenie wynosi 47,6 mg/ml.

Krok 3: Przed infuzją roztwór po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć w roztworze do infuzji 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu. Do przygotowania rozcieńczonego roztworu należy użyć worków infuzyjnych o pojemności 100 ml dla dawki mniejszej niż 1800 mg i worków infuzyjnych o pojemności 250 ml dla dawki większej lub równej 1800 mg. Aby utrzymać stałą objętość w worku infuzyjnym, należy użyć sterylnej strzykawki i igły do usunięcia objętości odpowiadającej ilości roztworu po rekonstytucji, który ma być umieszczony w worku infuzyjnym. Pobraną objętość roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu należy wyrzucić.

Krok 4: Pobrać wymaganą objętość z fiołki (fiolek) z roztworem po rekonstytucji na podstawie masy ciała pacjenta (w kg) i przenieść do worka infuzyjnego zawierającego roztwór do infuzji 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu. Wymieszać rozcieńczony roztwór przez delikatne odwracanie. Nie wstrząsać. Jeśli przed podaniem produkt jest przechowywany w lodówce, przed infuzją należy doprowadzić rozcieńczony roztwór do temperatury pokojowej. Należy zapewnić sterylność przygotowanego roztworu.

Nie zaobserwowano niezgodności pomiędzy teprotumumabem a workami z polietylenu (PE), polichlorku winylu (PVC), poliuretanu (PUR) lub poliolefiny (PO) oraz zestawami do podawania dożylnego.

Wygląd po rekonstytucji

Po rekonstytucji lek TEPEZZA jest prawie bezbarwnym lub lekko brązowym, przezroczystym do opalizującego roztworem, który nie zawiera obcych cząstek stałych. Przed podaniem rekonstituowany roztwór należy sprawdzić pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. W przypadku zaobserwowania obecności cząstek stałych lub przebarwienia roztwór należy wyrzucić.

Przechowywanie rekonstituowanego i rozcieńczonego roztworu do infuzji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rekonstituowanego roztworu w fiołce przez okres przechowywania do 4 godzin w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) lub do 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym przez okres przechowywania 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, a następnie 24 godziny w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinny one być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli przed podaniem produkt jest przechowywany w lodówce, przed infuzją rozcieńczony roztwór powinien mieć temperaturę pokojową.

Sposób podawania

- Ten produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym. Nie wolno go podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia ani bolusa.
- Przed infuzją:
 - proszek należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań.
 - Roztwór po rekonstytucji należy następnie rozcieńczyć w roztworze do infuzji 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu.
- Produktu leczniczego TEPEZZA nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przez tę samą linię infuzyjną.
- W przypadku pierwszych 2 infuzji rozcieńczony roztwór podaje się dożylnie we wlewie trwającym co najmniej 90 minut. W przypadku dobrej tolerancji minimalny czas kolejnych infuzji można skrócić do 60 minut.
- Jeśli 60-minutowa infuzja nie jest dobrze tolerowana, minimalny czas kolejnych infuzji powinien pozostać na poziomie 90 minut, szybkość infuzji powinna zostać zmniejszona, a przed kolejnymi infuzjami zalecane jest podanie leków.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.