

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

TEPEZZA 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de teprotumumab. Teprotumumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano produzido em células de ovário de hamster chinês através da tecnologia de DNA recombinante.

A solução reconstituída contém 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) de teprotumumab.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 1,05 mg de polissorbato 20 em cada 10,5 ml de volume reconstituído.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado)

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TEPEZZA é indicado em adultos para o tratamento da doença ocular tiroideia (DOT) moderada a grave.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com este medicamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença ocular tiroideia. Deve ser administrado por um profissional de saúde e sob a supervisão de um médico com acesso a suporte médico adequado para o tratamento das reações relacionadas com a perfusão.

Posologia

A posologia é baseada no peso corporal real do doente. A dose recomendada é de 10 mg/kg de peso corporal para a dose inicial, seguida de 20 mg/kg de peso corporal para as 7 doses adicionais administradas uma vez a cada três semanas sob a forma de perfusão intravenosa.

Nas 2 primeiras perfusões, a solução diluída é administrada sob a forma de perfusão intravenosa durante pelo menos 90 minutos. Se o tratamento for bem tolerado, as perfusões 3 a 8 podem ser administradas durante 60 minutos a cada três semanas (ver Modo de administração). A resposta clínica é esperada com 8 doses de tratamento. Não devem ser administradas doses adicionais se não se obtiver resposta com este regime.

Pré-medicação recomendada

Nos doentes que apresentem reações de hipersensibilidade imediata ou reações relacionadas com a perfusão durante as duas primeiras perfusões de teprotumumab, recomenda-se a administração de pré-medicação com um anti-histamínico, antipirético, medicamentos corticosteroides e/ou a administração de todas as perfusões subsequentes a uma velocidade de perfusão mais lenta (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Não é considerado necessário qualquer ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Em geral, não se espera que o compromisso renal tenha qualquer impacto significativo na farmacocinética dos anticorpos monoclonais. Por conseguinte, não é considerado necessário qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Em geral, não se espera que o compromisso hepático tenha qualquer impacto significativo na farmacocinética dos anticorpos monoclonais. Por conseguinte, não é considerado necessário qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

Teprotumumab não deve ser utilizado em crianças desde o nascimento até à adolescência, antes de o crescimento estar concluído, devido a preocupações de segurança relacionadas com a potencial diminuição da massa óssea e diminuição dos ganhos de peso corporal (ver secção 5.3).

A segurança e eficácia de teprotumumab em adolescentes cujo crescimento está concluído até aos 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

- Este medicamento tem de ser administrado sob a forma de perfusão intravenosa. Não pode ser administrado como injeção intravenosa rápida ou em bólus.
- Antes da perfusão:
 - o pó é reconstituído com água para preparações injetáveis,
 - a solução reconstituída tem de ser adicionalmente diluída numa solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão.
- TEPEZZA não pode ser coadministrado com outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Nas 2 primeiras perfusões, a solução diluída tem de ser administrada por via intravenosa durante pelo menos 90 minutos. Se o tratamento for bem tolerado, o tempo mínimo das perfusões subsequentes pode ser reduzido para 60 minutos.
- Se a perfusão de 60 minutos não for bem tolerada, o tempo mínimo das perfusões subsequentes deve manter-se em 90 minutos, a velocidade de perfusão deve ser reduzida e recomenda-se a administração de pré-medicação nas perfusões subsequentes.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a perfusão

Teprotumumab pode causar reações relacionadas com a perfusão. Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão em aproximadamente 4% dos doentes tratados com teprotumumab (ver secção 4.8).

As reações relacionadas com a perfusão podem ocorrer durante qualquer uma das perfusões ou nos 90 minutos após uma perfusão. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante toda a perfusão e durante 90 minutos após a conclusão da perfusão.

Após o período de monitorização, os doentes devem ser aconselhados a contactar os seus profissionais de saúde se surgirem sintomas de reações associadas a perfusão, incluindo hipertensão transitória, sensação de calor, taquicardia, dispneia, cefaleias, dor abdominal, mialgia, palpitações, erupção cutânea, alucinações hápticas, paralisia no sono, congestão nasal, urticária ou diarreia.

Com base na gravidade da reação relacionada com a perfusão, a perfusão deve ser interrompida ou descontinuada e deve ser instituído um tratamento médico adequado. Nos doentes que apresentem uma reação relacionada com a perfusão, deve considerar-se a possibilidade de pré-medicação com um anti-histamínico, antipirético, corticosteroide e/ou administração de todas as perfusões subsequentes a uma velocidade de perfusão mais lenta.

Deficiência auditiva

Teprotumumab pode causar deficiência auditiva grave, incluindo perda auditiva, que em alguns casos pode ser permanente. Foram observados acontecimentos associados a deficiência auditiva, incluindo perda auditiva (notificada como surdez, hipoacusia neurosensorial, surdez unilateral, disfunção da trompa de Eustáquio, trompa de Eustáquio distendida, hiperacusia, hipoacusia, autofonia e acufenos e alteração da membrana do tímpano), nos ensaios clínicos (13,8%) e na experiência pós-comercialização com teprotumumab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente os sintomas de alteração da audição ao seu profissional de saúde.

Em doentes com deficiência auditiva preexistente, pode ocorrer um agravamento dos sintomas de deficiência auditiva durante ou após a conclusão do tratamento com teprotumumab. Nestes doentes, deve ser considerada a relação benefício-risco do tratamento.

A audição do doente deve ser avaliada por audiometria antes do início do tratamento (primeira perfusão), durante o tratamento (por volta da terceira ou quarta perfusão) e após a conclusão do tratamento com teprotumumab. Se um doente apresentar alterações auditivas subjetivas durante o tratamento, são recomendadas avaliações audiométricas adicionais, conforme necessário. É aconselhável monitorizar as alterações auditivas em todos os doentes por um período de 6 meses após a conclusão do tratamento. Poderá ser necessário um acompanhamento prolongado dos doentes que desenvolvam alterações auditivas, de acordo com critério do médico assistente.

Deve ser fortemente considerada a descontinuação de teprotumumab em doentes que apresentem perda auditiva que exija intervenção, que limite a sua capacidade de autocuidados ou que seja considerada profunda.

Terapêuticas concomitantes

É necessário ter cuidado ao administrar teprotumumab em doentes que estejam a receber terapêuticas concomitantes conhecidas por causarem ototoxicidade (por exemplo, aminoglicosídeos, vancomicina, medicamentos quimioterapêuticos contendo platina, diuréticos da ansa) devido ao risco potencial de efeitos aditivos na deficiência auditiva.

Não foi identificada qualquer interação entre teprotumumab e medicamentos que se sabe causarem espasmos musculares (por exemplo, antitiroídeos, fluoroquinolonas, estatinas) (ver secção 4.5).

Hiperglicemia

Pode ocorrer hiperglicemia em doentes tratados com teprotumumab. Os acontecimentos associados à hiperglicemia incluem glicemia aumentada, diabetes *mellitus*, tolerância à glucose alterada e hemoglobina glicosilada aumentada. Nos ensaios clínicos da DOT em dupla ocultação, 13,2% dos doentes (80% dos quais tinham pré-diabetes preexistente ou diabetes *mellitus* preexistente) apresentaram hiperglicemia ou acontecimentos associados à hiperglicemia. Um doente desenvolveu cetoacidose diabética. No contexto pós-comercialização, foram também observados casos de estado hiperglicémico hiperosmolar em doentes com pré-diabetes e diabetes (ver secção 4.8).

A hiperglicemia e os acontecimentos relacionados devem ser tratados com medicamentos para controlo glicémico, se necessário. Os doentes têm de ser avaliados quanto a níveis elevados de glucose no sangue e sintomas de hiperglicemia antes da perfusão e têm de ser monitorizados durante o tratamento com teprotumumab. Os doentes com hiperglicemia ou diabetes preexistente têm de estar sob controlo glicémico adequado antes e durante o tratamento com teprotumumab (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização da glucose no sangue durante 6 meses após a conclusão do tratamento com teprotumumab.

Exacerbação da doença inflamatória intestinal (DII) preexistente

Teprotumumab pode causar uma exacerbação da doença inflamatória intestinal (DII) preexistente. Os doentes com DII devem ser monitorizados para detetar uma exacerbação da doença. Se houver suspeita de exacerbação da DII, deve ser considerada a descontinuação do tratamento. Os doentes com doença inflamatória intestinal preexistente foram excluídos dos estudos clínicos (ver secção 4.8).

Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e pelo menos durante 6 meses após a última administração de teprotumumab (ver secção 4.6).

Precauções adicionais de utilização

Os doentes devem ser aconselhados a deixar de fumar e a evitar ruídos de alta intensidade durante o tratamento com teprotumumab. Além disso, a tensão arterial deve ser adequadamente controlada antes e durante o tratamento com teprotumumab.

Materiais educacionais

Todos os médicos que pretendam prescrever TEPEZZA têm de certificar-se de que receberam e estão familiarizados com o material educacional para profissionais de saúde. Os médicos têm de discutir os benefícios e os riscos deste medicamento com o doente e fornecer-lhe o guia do doente. Os doentes

devem ser instruídos a consultarem imediatamente um médico se apresentarem quaisquer sinais ou sintomas de deficiência auditiva durante a terapêutica. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e devem contactar imediatamente o seu médico assistente se engravidarem.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 1,05 mg de polissorbato 20 em cada 10,5 ml de volume reconstituído. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Uma vez que teprotumumab é eliminado da circulação por catabolismo proteolítico, não são esperadas interações metabólicas com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) antes do início do tratamento, durante o tratamento e durante 6 meses após a última administração de teprotumumab.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de teprotumumab em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade para o desenvolvimento (ver secção 5.3).

Com base no mecanismo de ação que inibe o recetor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1R) e nos efeitos teratogénicos observados em estudos de desenvolvimento em animais, teprotumumab pode causar malformações congénitas, tais como atraso do crescimento fetal e anomalias do desenvolvimento, quando administrado durante a gravidez (ver secção 5.3). Por conseguinte, TEPEZZA é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Se uma doente engravidar enquanto estiver a tomar TEPEZZA, a terapêutica deve ser interrompida e a doente deve ser informada do risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o teprotumumab é excretado no leite humano. Teprotumumab induziu toxicidade no desenvolvimento em animais (ver secção 5.3). Assim, como medida de precaução, teprotumumab não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito de teprotumumab na fertilidade em seres humanos. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3). Entre as participantes com potencial para engravidar, foram notificadas perturbações menstruais (amenorreia, dismenorreia, fluxo menstrual abundante, hipomenorreia, menstruação irregular) durante os ensaios clínicos (ver secção 4.8).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de TEPEZZA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foi notificada a ocorrência de fadiga e cefaleias com a utilização de teprotumumab (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são espasmos musculares (27,6%), diarreia (14,5%), alopecia (13,2%), hiperglicemia (13,2%), fadiga (12,5%), náuseas (10,5%) e cefaleias (10,5%).

As reações adversas graves mais importantes que foram notificadas são cetoacidose diabética (0,7%), perda auditiva de transmissão (0,7%), surdez (1,3%), surdez unilateral (0,7%), diarreia (0,7%), reações relacionadas com a perfusão (0,7%), diabetes *mellitus* (2,6%) e doença inflamatória intestinal (0,7%) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas nos ensaios clínicos e derivadas de notificações espontâneas estão listadas abaixo na tabela 1. As frequências das reações adversas baseiam-se em 4 estudos controlados por placebo com 285 doentes (teprotumumab = 152 doentes; placebo = 133 doentes). Os doentes foram expostos a teprotumumab durante uma mediana de 148 dias. As frequências de reações adversas nos ensaios clínicos baseiam-se em frequências de acontecimentos adversos por todas as causas, em que uma proporção dos acontecimentos relativos a uma reação adversa pode ter outras causas que não o medicamento, como a doença, outros tratamentos ou causas não relacionadas.

As reações adversas são listadas por classe de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($> 1/10$)	Frequentes ($> 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($> 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Desconhecida/ não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis
Infeções e infestações		COVID-19			
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diabetes <i>mellitus</i> ¹ , Hiperglicemia ¹ , Glicemia aumentada ¹ , Hemoglobina glicosilada aumentada ¹ , Tolerância à glucose alterada ¹	Cetoacidose diabética ¹		Estado hiperglicémico hiperosmolar ^{1,2}
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Disgeusia			

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes (> 1/10)	Frequentes (> 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (> 1/1000, < 1/100)	Raros (> 1/10 000, < 1/1000)	Desconhecida/ não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis
Afeções do ouvido e do labirinto		Surdez, Hipoacusia, Hipoacusia neurossensorial, Autofonia, Disfunção da trompa de Eustáquio, Trompa de Eustáquio distendida, Mal-estar do ouvido, Acufenos	Perda auditiva de transmissão, surdez unilateral, hiperacusia, alteração da membrana do tímpano		
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Náuseas		Doença inflamatória intestinal ¹		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	Xerose cutânea, Afeção do leito ungueal, Descoloração das unhas, Onicoclasia, Madarose	Unha encravada		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares				
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Amenorreia, Hipomenorreia, Dismenorreia, Menstruação irregular, fluxo menstrual abundante			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga				
Exames complementares de diagnóstico		Perda de peso			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reações relacionadas com a perfusão ¹			

¹ Consulte abaixo a descrição das reações adversas seleccionadas

² Observado no contexto pós-comercialização — a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Descrição das reações adversas seleccionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Foram observadas reações associadas a perfusão em 3,9% dos doentes tratados com teprotumumab, todas elas de intensidade ligeira ou moderada e transitórias, tendo sido tratadas com sucesso com anti-histamínicos e/ou corticosteroides, se necessário. Ver as secções 4.2 e 4.4 para saber quais as medidas a tomar em caso de reações relacionadas com a perfusão.

Deficiência auditiva

Nos estudos clínicos, a deficiência auditiva inclui perda auditiva [hipoacusia (5,3%), acufenos (3,3%), surdez (1,3%), hipoacusia neurossensorial (1,3%) e surdez unilateral (0,7%), disfunção da trompa de Eustáquio (1,3%), trompa de Eustáquio distendida (1,3%), autofonia (1,3%), hiperacusia (0,7%) e alteração da membrana do tímpano (0,7%)]. Um doente (0,7%) com deficiência auditiva preexistente notificou um acontecimento de hipoacusia neurossensorial, que levou à descontinuação de teprotumumab. Adicionalmente, um doente (0,7%) com deficiência auditiva preexistente notificou um acontecimento grave de perda auditiva de transmissão, que também resultou na descontinuação de teprotumumab. Para o tratamento clínico da deficiência auditiva, ver secção 4.4.

Hiperglicemia

Nos estudos clínicos, a hiperglicemia (5,3%) e os acontecimentos associados à hiperglicemia, incluindo glicemia aumentada (3,3%), diabetes *mellitus* (2,6%), tolerância à glucose alterada (1,3%), hemoglobina glicosilada aumentada (2,0%), foram de gravidade ligeira ou moderada e tratados conforme necessário com os tratamentos utilizados para o controlo da glicemia. Foi notificado um acontecimento de cetoacidose diabética (0,7%) em estudos clínicos num doente que recebeu uma dose única de teprotumumab. Foram notificados casos pós-comercialização de estado hiperglicémico hiperosmolar. Os acontecimentos de diabetes *mellitus*, cetoacidose diabética e estado hiperglicémico hiperosmolar ocorreram todos em doentes com diabetes preexistente ou pré-diabetes preexistente e outras comorbilidades. Os doentes com diabetes ou pré-diabetes no início do estudo podem apresentar um aumento da excursão hiperglicémica, uma vez que os recetores de insulina e IGF-1 são homólogos e partilham vias de sinalização a jusante. As recomendações para o tratamento da hiperglicemia são fornecidas na secção 4.4.

Doença inflamatória intestinal (DII)

No estudo TED01RV, um participante tratado com teprotumumab, que tinha uma DII preexistente, apresentou diarreia grave. Esta reação adversa grave (0,7%) levou à descontinuação do tratamento; ver secção 4.4.

Alopecia e madarose

Nos estudos clínicos, 13,2% dos doentes tratados com teprotumumab apresentaram alopecia e 2,0% apresentaram madarose. A maioria dos casos foi ligeira. Os doentes podem apresentar queda de cabelo não resolvida após a conclusão do tratamento com teprotumumab.

Espasmos musculares

Nos estudos clínicos, os espasmos musculares foram os acontecimentos adversos notificados com maior frequência, ocorrendo em 27,6% dos doentes. Alguns destes acontecimentos desenvolveram-se mais de 4 meses após a última perfusão e tiveram uma duração superior a 3 meses. A maioria dos acontecimentos foi ligeira, transitória, autolimitada e controlável sem necessidade de interrupção do tratamento com teprotumumab.

Onicoclasia

Nos estudos clínicos, foi notificada onicoclasia em 2,0% dos doentes e alguns destes acontecimentos tiveram uma duração superior a 3 meses.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto conhecido para a sobredosagem de teprotumumab. O tratamento consiste na descontinuação do medicamento e numa terapêutica de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores, anticorpos monoclonais, código ATC: L04AG13

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação de teprotumumab em doentes com OT não foi totalmente caracterizado. Teprotumumab liga-se ao IGF-1R e bloqueia a sua ativação e sinalização.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de teprotumumab foram avaliadas em 287 doentes com doença ocular tiroideia em quatro estudos clínicos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J e HZNP-TEP-403).

Em todos os estudos, os doentes receberam teprotumumab administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa inicial de 10 mg/kg, seguida de perfusões de 20 mg/kg a cada 3 semanas, num total de 8 perfusões.

Os doentes deviam ser eutiroideos ou ter níveis de tiroxina e de tri-iodotironina livre inferiores a 50% acima ou abaixo dos limites normais. Foram excluídos os doentes com neuropatia ótica.

Os doentes que tinham recebido terapêuticas imunossupressoras (incluindo rituximab, tocilizumab ou qualquer outro agente imunossupressor não esteroide nos 3 meses anteriores ao *screening*), bem como os que tinham utilizado esteroides orais ou intravenosos nas 4 semanas anteriores ao *screening*, não foram autorizados a participar nos estudos. Além disso, também foram excluídos os doentes que tinham sido submetidos a irradiação orbital ou a qualquer tratamento cirúrgico para a doença ocular tiroideia.

Doença ocular tiroideia ativa

Os estudos TED01RV, OPTIC e OPTIC-J incluíram 225 doentes com idade igual ou superior a 18 anos com doença ocular tiroideia ativa (111 aleatorizados para teprotumumab e 114 para placebo).

Os doentes com doença ocular tiroideia ativa tinham um tempo médio desde o diagnóstico de DOT de 5,74 meses, uma proptose média do olho do estudo de 22,52 mm e uma pontuação média de atividade clínica CAS para o olho do estudo de 5,0.

As características da doença e demográficas no início do estudo da população estudada nos estudos TED01RV, OPTIC e OPTIC-J foram: idade mediana de 52,0 anos (intervalo de 20 a 79); 14,2% de doentes com idade igual ou superior a 65 anos; 72,4% do sexo feminino; 76,0% não fumadores.

O *endpoint* primário no estudo de fase II TED01RV foi a taxa de respondedores globais, definida como a percentagem de participantes com uma redução ≥ 2 pontos na CAS e uma redução ≥ 2 mm na medição da proptose do olho do estudo relativamente ao início do estudo, desde que não se tenha observado deterioração correspondente (aumento ≥ 2 pontos na CAS ou aumento ≥ 2 mm na proptose do outro olho) na semana 24.

Os resultados de eficácia do estudo TED01RV estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2. Visão geral dos parâmetros de eficácia no estudo TED01RV na semana 24 (população ITT)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Diferença de tratamento (IC 95%)	Valor p
<i>Endpoint primário</i>				
Taxa de respondedores globais, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
<i>Endpoints secundários^b</i>				
Proptose no estudo (mm), média dos MQ	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS no olho do estudo, média dos MQ	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Alteração do funcionamento visual da GO-QoL relativamente ao início do estudo, média dos MQ	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = pontuação da atividade clínica; IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; GO-QoL = qualidade de vida na oftalmopatia de Graves; MQ = mínimos quadrados

Nota: os resultados apresentados são os do olho do estudo no caso da taxa de respondedores globais e da alteração da proptose relativamente ao início do estudo.

^a O valor p foi obtido a partir de um modelo de regressão logística com o tratamento e o estado de fumador como covariáveis. A razão de probabilidade de teprotumumab em relação ao placebo foi de 8,86 (IC 95% [3,29; 23,83]).

^b No caso dos *endpoints* secundários, os resultados da análise foram obtidos a partir de um modelo misto para medidas repetidas (MMRM) com uma matriz de covariância não estruturada, utilizando o tratamento, o estado de fumador, o valor basal, a consulta, a interação tratamento por consulta e a interação consulta por valor basal como efeitos fixos. Foi imputada uma alteração de zero relativamente ao início do estudo na primeira consulta pós-início do estudo para os doentes sem qualquer avaliação pós-início do estudo.

Nota: no caso das variáveis da análise GO-QoL, uma pontuação transformada é a soma das pontuações de perguntas individuais numa escala de 0 (piores estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde).

Decorridas 48 semanas após o tratamento, 14 dos 29 respondedores na proptose (48,3%) no grupo de teprotumumab mantiveram o estado de respondedores e 11 de 29 (37,9%) apresentaram uma recidiva. A recidiva foi definida como um aumento da proptose ≥ 2 mm no olho do estudo a partir da semana 24.

Nos estudos OPTIC e OPTIC-J de fase III, o *endpoint* primário foi a taxa de respondedores na proptose na semana 24 (definida como a proporção de doentes com uma redução ≥ 2 mm na proptose do olho do estudo relativamente ao início do estudo, sem deterioração [aumento ≥ 2 mm] na proptose do outro olho).

Os resultados de eficácia dos estudos OPTIC e OPTIC-J estão resumidos nas tabelas 3 e 4, respetivamente.

Tabela 3. Visão geral dos parâmetros de eficácia no estudo OPTIC na semana 24 (população ITT)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Diferença de tratamento (IC 95%)	Valor p
<i>Endpoint primário</i>				
Taxa de respondedores na proptose, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Diferença de tratamento (IC 95%)	Valor p
<i>Endpoints secundários</i>				
Taxa de respondedores globais, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
Taxa de respondedores na CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Alteração da proptose (mm) até à semana 24 relativamente ao início do estudo, média dos MQ	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Taxa de respondedores na diplopia, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Alteração do funcionamento visual da GO-QoL relativamente ao início do estudo, média dos MQ	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Alteração da aparência da GO-QoL relativamente ao início do estudo, média dos MQ	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = pontuação da atividade clínica; IC = intervalo de confiança; GO-QoL = qualidade de vida na oftalmopatia de Graves; ITT = intenção de tratar; MQ = mínimos quadrados

Nota: os resultados apresentados são os do olho do estudo para a taxa de respondedores na proptose, taxa de respondedores globais, taxa de respondedores na CAS e taxa de respondedores na diplopia.

Taxa de respondedores globais = os respondedores globais são definidos como tendo alcançado uma redução ≥ 2 pontos na CAS e uma redução ≥ 2 mm na proptose relativamente ao início do estudo, desde que não se tenha observado deterioração correspondente (aumento ≥ 2 pontos/mm) na CAS ou na proptose do outro olho na semana 24.

Taxa de respondedores na CAS = os respondedores na CAS são definidos como tendo alcançado uma redução para uma CAS de 0 ou 1 na semana 24.

Taxa de respondedores na diplopia = os respondedores na diplopia são definidos como tendo alcançado ≥ 1 grau de redução na diplopia do olho do estudo sem agravamento de pelo menos um grau no outro olho na semana 24.

^a Teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por estado de consumo de tabaco (fumador vs. não fumador).

^b Resultados obtidos a partir da análise do modelo misto para medidas repetidas (MMRM) com uma matriz de covariância não estruturada, incluindo o valor no início do estudo, o estado de consumo de tabaco, o grupo de tratamento, a consulta, a interação consulta por tratamento e a interação consulta por valor no início do estudo. Foi imputada uma alteração de 0 relativamente ao início do estudo na primeira consulta pós-início do estudo para qualquer doente sem qualquer valor pós-início do estudo.

^c Avaliada com base apenas naqueles que apresentavam diplopia no início do estudo.

Dos 34 respondedores na proptose na semana 24, 10 (29,4%) recidivaram durante o acompanhamento de 48 semanas após o tratamento. Entre os 21 que tiveram avaliações na semana 72, 19 (90,5%) mantiveram o estado de respondedores.

Tabela 4. Visão geral dos parâmetros de eficácia no estudo OPTIC-J na semana 24 (população ITT)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Diferença de tratamento (IC 95%)	valor p
<i>Endpoint primário</i>				
Taxa de respondedores na proptose, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
<i>Endpoints secundários</i>				
Taxa de respondedores globais, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
Taxa de respondedores na CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Alteração da proptose relativamente ao início do estudo, média dos MQ	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = pontuação da atividade clínica; IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; MQ = mínimos quadrados

Nota: os resultados apresentados são os do olho do estudo para a taxa de respondedores na proptose, taxa de respondedores globais e taxa de respondedores na CAS.

Taxa de respondedores globais = os respondedores globais são definidos como tendo alcançado uma redução ≥ 2 pontos na CAS e uma redução ≥ 2 mm na proptose relativamente ao início do estudo, desde que não se tenha observado deterioração correspondente (aumento ≥ 2 pontos/mm) na CAS ou na proptose do outro olho na semana 24.

Taxa de respondedores na CAS = os respondedores na CAS são definidos como tendo alcançado uma redução para uma CAS de 0 ou 1 na semana 24.

^a O valor p foi estimado a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para o fator de estratificação da aleatorização (estado de consumo de tabaco).

^b O valor p provém da análise do modelo misto para medidas repetidas com uma matriz de variância-covariância não estruturada, incluindo a alteração relativamente ao valor no início do estudo como variável dependente e as seguintes covariáveis: valor no início do estudo, grupo de tratamento, estado de consumo de tabaco, consulta, interação consulta por tratamento e interação consulta por valor no início do estudo.

Doença ocular tiroideia crónica

O estudo de fase IV (HZNP-TEP-403) incluiu 62 doentes com orbitopatia tiroideia crónica (42 aleatorizados para teprotumumab e 20 para placebo). Os doentes com doença ocular tiroideia crónica tinham um tempo médio desde o diagnóstico de DOT de 5,18 anos, uma proptose média do olho do estudo de 24,40 mm e uma CAS média para o olho do estudo de 0,4. As características da doença e demográficas no início do estudo da população estudada foram: idade mediana de 49 anos (intervalo de 18 a 75); 85,5% de doentes com idade inferior a 65 anos, 14,5% de doentes com idade igual ou superior a 65 anos; 80,6% do sexo feminino, e 87,1% não fumadores.

O *endpoint* primário no estudo HZNP-TEP-403 foi a alteração média da proptose do olho do estudo relativamente ao início do estudo na semana 24. O primeiro *endpoint* secundário foi a taxa de respondedores na proptose, definida como a percentagem de participantes com uma redução ≥ 2 mm na proptose do olho do estudo relativamente ao início do estudo, sem deterioração (aumento ≥ 2 mm) na proptose do outro olho na semana 24.

Os resultados de eficácia do estudo HZNP-TEP-403 estão resumidos na tabela 5.

Tabela 5. Visão geral dos parâmetros de eficácia no estudo HZNP-TEP-403 na semana 24 (população ITT)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Diferença de tratamento (IC 95%)	Valor p
<i>Endpoint primário</i>				
Alteração da proptose até à semana 24 relativamente ao início do estudo, média dos MQ	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
<i>Endpoint secundário</i>				
Taxa de respondedores na proptose, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Alteração do funcionamento visual da GO-QoL relativamente ao início do estudo, média dos MQ	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

IC = intervalo de confiança; GO-QoL = qualidade de vida na oftalmopatia de Graves; ITT = intenção de tratar;

MQ = mínimos quadrados

Nota: no caso das taxas de respondedores, um participante que faltasse à avaliação da semana 24 era considerado um não respondedor.

Nota: os resultados apresentados são os do olho do estudo no caso da alteração da proptose relativamente ao início do estudo na semana 24 e da taxa de respondedores na proptose.

^b O valor p provém da análise do modelo misto para medidas repetidas com uma matriz de variância-covariância não estruturada, incluindo a alteração relativamente ao valor no início do estudo como variável dependente e as seguintes covariáveis: valor no início do estudo, grupo de tratamento, consulta, interação consulta por tratamento e interação consulta por valor no início do estudo.

^b O valor p resulta do teste exato de Fisher. O placebo foi o grupo de referência para a análise.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com TEPEZZA em todos os subgrupos da população pediátrica na doença ocular tiroideia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Imunogenicidade

Num estudo aleatorizado controlado por placebo (OPTIC) em que teprotumumab foi administrado por via intravenosa durante um período de 24 semanas a participantes com DOT ativa, 4,9% (2 de 41) destes apresentaram resultados positivos para anticorpos antifármaco de ligação nas consultas pós-início do estudo. Não se observou um impacto visível dos AAF na eficácia, segurança ou farmacocinética.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de teprotumumab foi descrita por um modelo farmacocinético (FC) populacional de dois compartimentos. Com base em dados de 10 indivíduos saudáveis (dose de 1500 mg) por via intravenosa única e 176 doentes com DOT (primeira perfusão de 10 mg/kg seguida de 7 doses repetidas de 20 mg/kg uma vez a cada 3 semanas), teprotumumab segue uma farmacocinética proporcional à dose. Seguindo o regime de dose recomendado (primeira perfusão de 10 mg/kg seguida de 7 doses repetidas de 20 mg/kg uma vez a cada 3 semanas), as estimativas médias ($\pm$ DP) para as concentrações de AUC_{ss}, C_{max,ss} de pico e C_{min,ss} mínima de teprotumumab foram de 139 ($\pm$ 27) mg×h/ml, 675 ($\pm$ 147) µg/ml e 159 ($\pm$ 38) µg/ml, respetivamente.

Distribuição

Seguindo o regime posológico recomendado de teprotumumab, a média ($\pm$ DP) estimada de FC da população para o volume de distribuição de teprotumumab foi de 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Biotransformação

O metabolismo de teprotumumab não foi completamente caracterizado. No entanto, é expectável que teprotumumab seja submetido a metabolismo através de proteólise.

Eliminação

Seguindo o regime posológico recomendado para teprotumumab, a média ($\pm$ DP) estimada de FC da população para a depuração de teprotumumab foi de 0,27 ($\pm$ 0,07) l/dia e para a semivida de eliminação foi de 22 ($\pm$ 4) dias.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de teprotumumab após a administração de teprotumumab com base na idade do doente (18 a 80 anos), sexo, etnia, função renal, níveis de bilirrubina, níveis de aspartato aminotransferase (AST) ou níveis de alanina aminotransferase (ALT). Não são considerados necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal e hepático (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*, verificou-se a ocorrência de atrofia tímica reversível e não adversa, diminuição da fosfatase alcalina sérica e ganhos de peso corporal mais baixos em animais com exposição semelhante à exposição em seres humanos na dose clínica proposta.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O potencial carcinogénico ou mutagénico de teprotumumab não foi avaliado.

Fertilidade

Não foi observada qualquer toxicidade para os órgãos reprodutores de machos ou fêmeas nem quaisquer resultados histopatológicos em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*.

Toxicidade embriofetal

Num estudo de desenvolvimento embriofetal, sete macacos fêmeas *cynomolgus* prenhas receberam uma dose intravenosa de teprotumumab (8,3 vezes a dose humana máxima recomendada com base na AUC) uma vez por semana desde o dia 20 da gestação até ao final da gestação. A incidência de aborto foi mais elevada no grupo tratado com teprotumumab (2 em 7 fetos, 28,6%) em comparação com o grupo de controlo (1/6, 16,7%). Teprotumumab causou uma diminuição do crescimento fetal durante a gestação, diminuição do tamanho e peso do feto aquando da cesariana, diminuição do peso e tamanho da placenta e diminuição do volume de líquido amniótico. Foram observadas várias anomalias externas e esqueléticas em cada feto exposto, incluindo crânio deformado, olhos muito próximos, micrognatia, nariz pontiagudo e estreito e anomalias de ossificação dos ossos do crânio, esternobras, carpos, tarsos e dentes. A dose de teste foi o nível materno sem efeitos adversos observados.

Com base no mecanismo de ação de teprotumumab, ou seja, a inibição da sinalização do IGF-1R, a exposição a teprotumumab pode causar lesões no feto.

Toxicidade em animais juvenis

Em macacos *cynomolgus* juvenis (11 a 14 meses de idade), o tratamento com teprotumumab durante 13 semanas resultou em diminuição da massa óssea (conteúdo e densidade mineral óssea), ossos mais estreitos com córtices mais finos atribuídos a uma expansão periosteal reduzida e ganhos de peso

corporal reduzidos, com alguns sinais de reversibilidade após 13 semanas de recuperação. Estes resultados ocorreram em exposições semelhantes à exposição em adultos humanos na dose clínica proposta.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Polissorbato 20 (E432)
Trealose di-hidratada

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Pó liofilizado em frasco para injetáveis fechado

4 anos

Solução para perfusão reconstituída e diluída

A estabilidade química e física durante a utilização da solução reconstituída no frasco para injetáveis foi demonstrada durante até 4 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) ou até 48 horas em condições de conservação de 2 °C a 8 °C.

A estabilidade química e física durante a utilização da solução diluída no saco de perfusão foi demonstrada durante 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, seguida de 24 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes e durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham sido efetuadas em condições assépticas controladas e validadas. Se refrigerada antes da administração, a solução diluída deve estar à temperatura ambiente antes da perfusão.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 20 ml de vidro transparente tipo I, com uma rolha cinzenta (clorobutilo com revestimento FluroTec) e um selo de alumínio com uma cápsula de fecho “flip-off” de polipropileno vermelho-mate.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

TEPEZZA deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética para garantir a esterilidade da solução preparada.

Após reconstituição, teprotumumab é uma solução quase incolor ou ligeiramente castanha, límpida a opalescente, isenta de partículas estranhas. A solução reconstituída deve ser inspecionada quanto à presença de partículas estranhas e descoloração antes da administração. O frasco para injetáveis deve ser descartado se estiverem presentes partículas ou se for observada descoloração. Consulte a secção 6.3 para obter informações sobre a estabilidade após reconstituição.

Preparação do medicamento antes da administração

Passo 1: calcule a dose (mg) e determine o número de frascos para injetáveis necessários para a dose de 10 ou 20 mg/kg com base no peso do doente. Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de teprotumumab.

Passo 2: utilizando uma técnica assética adequada, reconstitua cada frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis. Certifique-se de que o fluxo de diluente não é direcionado para o pó liofilizado, que tem um aspeto semelhante a um bolo. Não agite, mas mexa suavemente a solução rodando o frasco para injetáveis até que o pó liofilizado esteja dissolvido. A solução reconstituída tem um volume total de 10,5 ml. Retire 10,5 ml da solução reconstituída para obter 500 mg. Após reconstituição, a concentração final é de 47,6 mg/ml.

Passo 3: a solução reconstituída tem de ser adicionalmente diluída numa solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão, antes da perfusão. Para preparar a solução diluída, utilize sacos de perfusão de 100 ml para uma dose inferior a 1800 mg e sacos de perfusão de 250 ml para uma dose igual ou superior a 1800 mg. Para manter um volume constante no saco de perfusão, deve utilizar uma seringa e uma agulha estéreis para retirar o volume calculado equivalente à quantidade de solução reconstituída a colocar no saco de perfusão. O volume da solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) retirado tem de ser descartado.

Passo 4: retire o volume necessário do(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s) com base no peso do doente (em kg) e transfira para um saco intravenoso contendo solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão. Misture a solução diluída por inversão suave. Não agite. Se tiver sido refrigerada antes da administração, deixe a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da perfusão. É necessária precaução para garantir a esterilidade da solução preparada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Não foram observadas incompatibilidades entre teprotumumab e os sacos de polietileno (PE), policloreto de vinilo (PVC), poliuretano (PUR) ou poliolefina (PO) e os conjuntos de administração intravenosa.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1941/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Dinamarca

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes da utilização de TEPEZZA em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com a autoridade nacional competente o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional tem por objetivo:

- Fornecer informações aos profissionais de saúde sobre os riscos de deficiência auditiva e toxicidade embriofetal.
- Fornecer informações aos doentes sobre os riscos de deficiência auditiva e toxicidade embriofetal.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde TEPEZZA é comercializado, todos os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de doentes que serão tratados com TEPEZZA tenham acesso ao seguinte pacote educacional:

- Material educacional para profissionais de saúde
- Conjunto de informações para o doente

Material educacional para profissionais de saúde:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia do profissional de saúde

• Guia do profissional de saúde

- O que se sabe sobre a segurança do TEPEZZA no que diz respeito à deficiência auditiva e à toxicidade embriofetal.
- Tratamento dos primeiros sinais e sintomas de deficiência auditiva.
- Antes de tomar uma decisão sobre o tratamento com TEPEZZA, o médico discutirá com o doente o seguinte:
 - TEPEZZA pode causar deficiência auditiva e pormenores sobre os sinais e sintomas a procurar.
 - Necessidade de monitorização da deficiência auditiva e tratamento adequado.
 - O doente deve procurar aconselhamento médico o mais rapidamente possível se apresentar alterações na audição.
 - TEPEZZA pode causar lesões no feto.
 - As doentes que estão a considerar o tratamento com TEPEZZA devem informar o médico se estiverem grávidas.
 - A importância da utilização de métodos contraceptivos adequados durante o tratamento com TEPEZZA.

- As doentes a ser tratadas com TEPEZZA devem notificar imediatamente o médico se engravidarem.
- O profissional de saúde fornecerá ao doente o guia do doente e o folheto informativo.

O conjunto de informações para o doente:

- Folheto informativo
- Guia do doente
- **Guia do doente:**
 - Descrição do risco de deficiência auditiva e dos principais sinais e sintomas.
 - Descrição do que deve fazer se surgirem sinais e sintomas de deficiência auditiva.
 - Informações sobre a avaliação da audição efetuada pelo médico antes, durante e após o tratamento com TEPEZZA.
 - Instruções para consultar imediatamente um médico se tiver problemas de audição ou agravamento de problemas auditivos existentes.
 - Informações sobre o risco de lesões no feto.
 - Instruções para informar o médico se estiver grávida antes de iniciar o tratamento com TEPEZZA.
 - Instruções sobre métodos contraceptivos adequados durante o tratamento com TEPEZZA.
 - Instruções para informar imediatamente o médico se engravidar durante a toma de TEPEZZA.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TEPEZZA 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
teprotumumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de teprotumumab.
Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 47,6 mg/ml de teprotumumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 20 (E432), trealose di-hidratada.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1941/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Justificação para não incluir a informação em Braille aceite.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TEPEZZA 500 mg pó para concentrado
teprotumumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de teprotumumab.
Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 47,6 mg/ml de teprotumumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 20 (E432), trealose di-hidratada.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IV após reconstituição e diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Consultar no folheto informativo o prazo de validade do medicamento diluído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1941/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

TEPEZZA 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão teprotumumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TEPEZZA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado TEPEZZA
3. Como é administrado TEPEZZA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar TEPEZZA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TEPEZZA e para que é utilizado

TEPEZZA contém teprotumumab, um tipo de proteína (anticorpo monoclonal).

Este medicamento é utilizado em adultos para tratar a doença ocular tiroideia (DOT) moderada a grave.

A DOT é uma doença autoimune em que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) ataca os músculos e a gordura à volta dos olhos. Uma proteína chamada IGF-1R encontra-se nos músculos e na gordura à volta dos olhos. Nas pessoas com DOT, o sistema imunitário ativa a IGF-1R, causando inflamação e inchaço que podem empurrar os olhos para a frente, fazendo com que fiquem salientes. Pode também resultar em visão dupla e, em casos graves, pode causar danos permanentes na visão.

A substância ativa de TEPEZZA, teprotumumab, bloqueia a proteína IGF-1R, o que impede o sistema imunitário de atacar os tecidos musculares e adiposos à volta dos olhos, ajudando a reduzir o inchaço, a aliviar a pressão à volta dos olhos e a melhorar os sintomas da doença.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado TEPEZZA

Não utilize TEPEZZA

- se tem alergia ao teprotumumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida (ver secção “Gravidez, amamentação e contraceção”).

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado TEPEZZA.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber TEPEZZA se:

- tem antecedentes de problemas auditivos ou se utiliza aparelhos auditivos
- é sensível a ruídos fortes
- tem diabetes ou pré-diabetes
- tem doença inflamatória intestinal
- está grávida ou a planejar ter um bebê
- fuma
- alguma vez teve tensão arterial alta

Deve deixar de fumar antes de iniciar o tratamento e o seu médico poderá ter de monitorizar a sua tensão arterial antes e durante o tratamento.

O seu médico irá explicar-lhe os benefícios e riscos de TEPEZZA e fornecer-lhe um “Guia do doente” para o ajudar a compreender o risco de desenvolvimento de problemas auditivos e a necessidade de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Reações relacionadas com a perfusão

Será monitorizado durante a perfusão e durante 90 minutos após a mesma para verificar se desenvolve uma reação à perfusão. Informe o seu médico ou enfermeiro se desenvolver sintomas de uma reação relacionada com a perfusão, especialmente se esta ocorrer após o período de monitorização. Os sintomas das reações relacionadas com a perfusão estão listados em “Efeitos indesejáveis possíveis” na secção 4.

Nível elevado de açúcar no sangue (hiperglicemia)

TEPEZZA pode provocar o aumento dos níveis de açúcar no sangue, especialmente se já tiver diabetes ou pré-diabetes (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

O seu médico ou enfermeiro verificará os seus níveis de açúcar no sangue antes do início do tratamento, durante o tratamento e durante até 6 meses após a sua conclusão. Se o seu nível de açúcar no sangue não estiver bem controlado com a sua medicação atual para a diabetes, fale com o seu médico. É importante certificar-se de que o seu nível de açúcar no sangue está corretamente controlado antes de iniciar o tratamento com TEPEZZA.

Problemas auditivos

TEPEZZA pode causar-lhe problemas auditivos, incluindo perda auditiva grave, que pode ser permanente. Os sintomas de problemas auditivos estão listados em “Efeitos indesejáveis possíveis” na secção 4. Se já tem problemas auditivos, os seus sintomas podem piorar durante ou após o tratamento. Contacte o seu médico o mais rapidamente possível se notar quaisquer alterações na sua audição em qualquer altura.

Deve evitar ruídos fortes durante o tratamento. A sua audição será monitorizada com uma prova de audição antes do início do tratamento, durante e após a conclusão do tratamento.

O seu médico decidirá se são necessárias provas de audição adicionais e monitorizará a sua audição durante um período de 6 meses após a conclusão do tratamento. Se apresentar uma perda auditiva que exija tratamento médico, que afete a sua capacidade de realizar tarefas diárias ou que esteja a piorar, o seu médico pode interromper o tratamento com TEPEZZA.

Doença inflamatória intestinal

TEPEZZA pode agravar a doença inflamatória intestinal (DII) existente; inflamação do cólon e do reto, incluindo colite ulcerosa e doença de Crohn. Durante o tratamento, se detetar quaisquer sinais de uma exacerbação da DII (ver secção 4), informe o seu médico ou procure ajuda médica o mais rapidamente possível.

Crianças e adolescentes

TEPEZZA não é recomendado para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. A segurança e os benefícios deste medicamento não foram estabelecidos nestas populações de doentes.

Outros medicamentos e TEPEZZA

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

É importante que informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que possam afetar a audição, tais como:

- determinados antibióticos (por exemplo, aminoglicosídeos ou vancomicina),
- medicamentos contendo platina utilizados para tratar o cancro,
- diuréticos (diuréticos da ansa) utilizados para remover o excesso de líquidos.

A utilização destes medicamentos em conjunto com TEPEZZA pode aumentar o risco de problemas auditivos.

Gravidez, amamentação e contraceção

Gravidez

Se pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Não utilize este medicamento se estiver grávida. TEPEZZA pode causar lesões no feto.

Contraceção

Se estiver em condições de engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos adequados enquanto estiver a ser tratada com TEPEZZA e durante pelo menos 6 meses após o último tratamento.

Amamentação

Não utilize este medicamento se estiver a amamentar. Não se sabe se este medicamento passa para o leite materno, e o risco para o bebé amamentado é desconhecido. Se planeia amamentar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com TEPEZZA, pode apresentar fadiga ou dores de cabeça. Isto pode afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza um carro nem utilize máquinas se apresentar estes sintomas.

TEPEZZA contém polissorbato

Este medicamento contém 1,05 mg de polissorbato 20 em cada 10,5 ml de volume. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como é administrado TEPEZZA

Este medicamento é administrado numa unidade de saúde sob a supervisão de um profissional de saúde.

Irá receber oito perfusões administradas uma vez cada três semanas. A dose de TEPEZZA depende do seu peso corporal.

Um médico ou enfermeiro irá administrar-lhe este medicamento sob a forma de perfusão intravenosa (gota a gota numa veia). O seu médico decidirá a duração da perfusão.

Se lhe for administrada uma quantidade excessiva de TEPEZZA

TEPEZZA é-lhe administrado por profissionais de saúde, sendo improvável a administração de uma dose excessiva. No entanto, se tal situação ocorrer, o seu médico irá monitorizá-lo para detetar quaisquer sinais ou sintomas de efeitos indesejáveis e tratar esses sintomas, se necessário.

Se falhar uma dose de TEPEZZA

Se falhar uma dose, contacte imediatamente o seu médico para obter aconselhamento e para marcar outra consulta para receber TEPEZZA. O seu médico decidirá quando lhe deve ser administrada a próxima dose.

Se interromper o tratamento com TEPEZZA

Não interrompa o tratamento com TEPEZZA a não ser que tenha consultado o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes sintomas durante ou após a perfusão:

Reações associadas a perfusão (frequentes, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Pode apresentar sintomas como:

- dificuldade em respirar ou dor no peito
- vermelhidão ou rubor da pele ou uma erupção cutânea
- arrepios ou tremores
- sensação de mal-estar
- tonturas
- batimento cardíaco acelerado
- perda de consciência

Contacte um médico ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgência mais próximo se apresentar algum dos seguintes sintomas:

Nível muito elevado de açúcar no sangue (hiperglicemia)

TEPEZZA pode provocar um aumento descontrolado do nível de açúcar no sangue, especialmente se já tiver diabetes ou pré-diabetes. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro ou dirija-se ao

serviço de urgência mais próximo se apresentar sinais de níveis muito elevados de açúcar no sangue, incluindo:

- cetoacidose diabética (pouco frequente, pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) - uma doença potencialmente fatal em pessoas com diabetes em que a falta de insulina provoca um aumento dos níveis de açúcar no sangue e de cetonas. Os primeiros sintomas incluem sentir muita sede e urinar mais vezes do que o habitual (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Pode ter outros sintomas como náuseas, vômitos, sensação de cansaço ou confusão, dores de estômago, respiração mais rápida ou profunda e hálito com cheiro a fruta.
- estado hiperglicémico hiperosmolar (desconhecido, a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) - uma condição grave que ocorre quando o nível de açúcar no sangue se torna extremamente elevado durante vários dias ou semanas, levando a desidratação e confusão graves.

Contacte um médico o mais rapidamente possível se apresentar algum dos seguintes sintomas:

Problemas auditivos

Pode apresentar sintomas como:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- sensação de ouvido tapado ou pressão no ouvido (desconforto no ouvido)
- perda auditiva parcial ou total
- zumbido nos ouvidos
- ouvir a própria voz mais alto do que o normal
- audição abafada

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- lesões no tímpano
- aumento da sensibilidade a determinados sons

Agravamento da doença inflamatória intestinal (pouco frequente: pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Os sintomas podem incluir um aumento do número de fezes moles com dores de estômago ou cólicas, ou sangue nas fezes.

Ver também a secção 2 “Advertências e precauções” para obter mais informações.

Outros efeitos indesejáveis:

Na sua maioria, os efeitos indesejáveis seguintes são ligeiros a moderados.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- câibras musculares
- diarreia
- queda de cabelo
- sensação de cansaço extremo ou falta de energia
- sensação de indisposição (náuseas)
- dores de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- pele seca
- alterações do paladar
- COVID-19
- nível elevado de açúcar

- peso diminuído
- diabetes *mellitus*
- unhas com fissuras, quebradiças ou a soltar-se do leito ungueal
- queda de sobrancelhas ou pestanas
- pré-diabetes
- descoloração das unhas
- falta de um ou mais períodos menstruais
- períodos menstruais irregulares
- períodos menstruais abundantes
- períodos menstruais mais ligeiros
- dores ou cólicas durante o período menstrual

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- unha encravada

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TEPEZZA

TEPEZZA será conservado pelos profissionais de saúde no hospital ou clínica.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis não abertos:

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TEPEZZA

- A substância ativa é o teprotumumab.
- Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de teprotumumab.

Os outros componentes são histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 20 (E432) e trealose di-hidratada. Ver secção 2 “TEPEZZA contém polissorbato”.

Qual o aspeto de TEPEZZA e conteúdo da embalagem

TEPEZZA é um pó para concentrado para solução para perfusão, que é fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha contendo 500 mg de teprotumumab. O pó é um pó branco a esbranquiçado fornecido num frasco para injetáveis de dose única. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Posologia e modo de administração

TEPEZZA deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética para garantir a esterilidade da solução preparada.

Preparação do medicamento antes da administração

Passo 1: calcule a dose (mg) e determine o número de frascos para injetáveis necessários para a dose de 10 ou 20 mg/kg com base no peso do doente. Cada frasco para injetáveis de TEPEZZA contém 500 mg de teprotumumab.

Passo 2: utilizando uma técnica assética adequada, reconstitua cada frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis. Certifique-se de que o fluxo de diluente não é direcionado para o pó liofilizado, que tem um aspeto semelhante a um bolo. Não agite, mas mexa suavemente a solução rodando o frasco para injetáveis até que o pó liofilizado esteja dissolvido. A solução reconstituída tem

um volume total de 10,5 ml. Retire 10,5 ml da solução reconstituída para obter 500 mg. Após reconstituição, a concentração final é de 47,6 mg/ml.

Passo 3: a solução reconstituída tem de ser adicionalmente diluída numa solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão, antes da perfusão. Para preparar a solução diluída, utilize sacos de perfusão de 100 ml para uma dose inferior a 1800 mg e sacos de perfusão de 250 ml para uma dose igual ou superior a 1800 mg. Para manter um volume constante no saco de perfusão, deve utilizar uma seringa e uma agulha estéreis para retirar o volume equivalente à quantidade de solução reconstituída a colocar no saco de perfusão. O volume da solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) retirado tem de ser descartado.

Passo 4: retire o volume necessário do(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s) com base no peso do doente (em kg) e transfira para um saco intravenoso contendo solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão. Misture a solução diluída por inversão suave. Não agite. Se tiver sido refrigerada antes da administração, deixe a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da perfusão. É necessária precaução para garantir a esterilidade da solução preparada.

Não foram observadas incompatibilidades entre teprotumumab e os sacos de polietileno (PE), policloreto de vinilo (PVC), poliuretano (PUR) ou poliolefina (PO) e os conjuntos de administração intravenosa.

Aspetto aquando da reconstituição

Após reconstituição, TEPEZZA é uma solução quase incolor ou ligeiramente castanha, límpida a opalescente, isenta de partículas estranhas. A solução reconstituída deve ser inspecionada quanto à presença de partículas estranhas e descoloração antes da administração. Descarte a solução se estiverem presentes partículas ou se for observada descoloração.

Conservação da solução para perfusão reconstituída e diluída

A estabilidade química e física durante a utilização da solução reconstituída no frasco para injetáveis foi demonstrada durante até 4 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) ou até 48 horas em condições de conservação de 2 °C a 8 °C.

A estabilidade química e física durante a utilização da solução diluída no saco de perfusão foi demonstrada durante 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, seguida de 24 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes e durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham sido efetuadas em condições assépticas controladas e validadas. Se refrigerada antes da administração, a solução diluída deve estar à temperatura ambiente antes da perfusão.

Modo de administração

- Este medicamento tem de ser administrado sob a forma de perfusão intravenosa. Não pode ser administrado como injeção intravenosa rápida ou em bólus.
- Antes da perfusão:
 - o pó é reconstituído com água para preparações injetáveis,
 - a solução reconstituída tem de ser adicionalmente diluída numa solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão.
- TEPEZZA não pode ser coadministrado com outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

- Nas 2 primeiras perfusões, a solução diluída tem de ser administrada por via intravenosa durante pelo menos 90 minutos. Se o tratamento for bem tolerado, o tempo mínimo das perfusões subsequentes pode ser reduzido para 60 minutos.
- Se a perfusão de 60 minutos não for bem tolerada, o tempo mínimo das perfusões subsequentes deve manter-se em 90 minutos, a velocidade de perfusão deve ser reduzida e recomenda-se a administração de pré-medicação nas perfusões subsequentes.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.