

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPEZZA 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține teprotumumab 500 mg. Teprotumumab este un anticorp monoclonal IgG1 complet uman produs în celulele ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Soluția reconstituită conține teprotumumab 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține polisorbat 20, 1,05 mg în fiecare volum reconstituit de 10,5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat)

Pulbere liofilizată de culoare albă până la alb-crem.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TEPEZZA este indicat la adulți pentru tratamentul bolii oculare tiroidiene (BOT) moderate până la severe.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul bolii oculare tiroidiene. Acesta trebuie administrat de un cadru medical și sub supravegherea unui medic cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea reacțiilor legate de perfuzie.

Doze

Dozarea se face pe baza greutății corporale efective a pacientului. Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală pentru doza inițială, urmată de 20 mg/kg greutate corporală pentru 7 doze suplimentare, administrate o dată la trei săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Pentru primele 2 perfuzii, soluția diluată se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de cel puțin 90 de minute. Dacă sunt bine tolerate, perfuziile 3-8 pot fi administrate în decurs de 60 de minute la fiecare trei săptămâni (vezi Mod de administrare). Răspunsul clinic este preconizat

să apară după 8 doze de tratament. Dacă răspunsul nu este obținut cu acest regim, nu trebuie administrate doze suplimentare.

Premedicație recomandată

Pentru pacienții care prezintă reacții imediate de hipersensibilitate sau legate de perfuzie în timpul primelor două perfuzii cu teprotumumab, se recomandă premedicația cu un antihistaminic, un antipiretic, medicamente cu corticosteroizi și/sau administrarea tuturor perfuziilor ulterioare la o viteză de perfuzare mai mică (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

În general, nu se preconizează ca insuficiența renală să aibă vreun impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali. Prin urmare, nu este considerată necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

În general, nu se preconizează ca insuficiența hepatică să aibă vreun impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali. Prin urmare, nu este considerată necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Teprotumumab nu trebuie utilizat la copii de la naștere până la adolescență înainte de finalizarea creșterii, din cauza problemelor de siguranță asociate potențialului de scădere a masei osoase și potențialului de diminuare a creșterilor în greutate (vezi pct. 5.3).

Siguranța și eficacitatea teprotumumab la adolescenții a căror creștere este finalizată înainte de vârsta de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

- Acest medicament trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu trebuie administrat ca injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Înainte de perfuzie:
 - pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile.
 - Soluția reconstituită trebuie diluată ulterior în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- TEPEZZA nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- Pentru primele 2 perfuzii, soluția diluată trebuie administrată intravenos pe durata a cel puțin 90 de minute. Dacă este bine tolerată, timpul minim pentru perfuziile ulterioare poate fi redus la 60 de minute.
- Dacă perfuzia cu durata de 60 de minute nu este bine tolerată, timpul minim pentru perfuziile ulterioare trebuie să rămână de 90 de minute, viteza de perfuzare trebuie redusă și se recomandă premedicație pentru perfuziile ulterioare.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții legate de perfuzie

Teprotumumab poate provoca reacții la perfuzie. Reacții la perfuzie au fost raportate la aproximativ 4% dintre pacienții tratați cu teprotumumab (vezi pct. 4.8).

Reacțiile la perfuzie pot apărea în timpul oricăreia dintre perfuzii sau în primele 90 de minute după o perfuzie. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pe toată durata perfuziei și timp de 90 de minute după terminarea perfuziei.

După perioada de monitorizare, pacienții trebuie sfătuiți să contacteze cadrele medicale dacă apar simptome de reacții legate de perfuzie, inclusiv hipertensiune arterială tranzitorie, senzație de căldură, tahicardie, dispnee, cefalee, durere abdominală, durere musculară, palpitații, erupție cutanată tranzitorie, halucinații haptice, paralizie în timpul somnului, congestie nazală, urticarie sau diaree.

În funcție de severitatea reacției legate de perfuzie, perfuzia trebuie întreruptă sau oprită și trebuie instituit un tratament medical de gestionare adecvat. La pacienții care prezintă o reacție la perfuzie, trebuie luată în considerare premedicarea cu un antihistaminic, un antipiretic, un corticosteroid și/sau administrarea tuturor perfuziilor ulterioare la o viteză de perfuzare mai mică.

Tulburări de auz

Teprotumumab poate provoca tulburări severe de auz, inclusiv pierderea auzului, care în unele cazuri poate fi permanentă. Evenimentele asociate cu tulburările de auz, inclusiv cu pierderea auzului (raportată ca surditate, hipoacuzie neurosenzorială, surditate unilaterală, disfuncție a trompei lui Eustachio, disfuncție tubară patulară, hiperacuzie, hipoacuzie, autofonie și tinitus și afectare a membranei timpanice), au fost observate în studiile clinice (13,8%) cu teprotumumab și în experiența ulterioară introducerii acestuia pe piață (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze cu promptitudine cadrelor medicale simptomele de alterare a auzului.

La pacienții cu tulburări de auz preexistente, poate surveni agravarea simptomelor tulburărilor de auz în timpul sau după finalizarea tratamentului cu teprotumumab. La acești pacienți trebuie luat în considerare raportul beneficii-riscuri al tratamentului.

Auzul pacientului trebuie evaluat prin audiometrie înainte de începerea tratamentului (prima perfuzie), pe durata tratamentului (aproximativ în momentul efectuării celei de-a treia sau a patra perfuzii) și după finalizarea tratamentului cu teprotumumab. Dacă un pacient prezintă modificări subiective ale auzului pe durata tratamentului, se recomandă evaluări audiometrice suplimentare, după cum este necesar. Se recomandă monitorizarea modificărilor de auz la toți pacienții timp de 6 luni după încheierea tratamentului. În cazul pacienților care dezvoltă modificări ale auzului poate fi necesară o urmărire medicală prelungită, la discreția medicului curant.

La pacienții care se confruntă cu pierderi ale auzului care necesită intervenție, care le limitează capacitatea de autoîngrijire sau care sunt considerate profunde trebuie luată serios în considerare oprirea tratamentului cu teprotumumab.

Terapii concomitente

Este necesară prudență la administrarea concomitentă de teprotumumab la pacienții cărora li se administrează terapii concomitente despre care se știe că provoacă ototoxicitate (de ex. aminoglicozide, vancomicină, medicamente chimioterapeutice care conțin platină, diuretice de ansă), din cauza riscului potențial de efecte aditive asupra tulburării de auz.

Nu au fost identificate interacțiuni între teprotumumab și medicamentele despre care se știe că provoacă spasme musculare (de exemplu medicamente antitiroidiene, fluorochinolone, statine) (vezi pct. 4.5).

Hiperglicemie

La pacienții tratați cu teprotumumab poate apărea hiperglicemie. Evenimentele asociate cu hiperglicemia includ creșterea glicemiei, diabetul zaharat, scăderea toleranței la glucoză și creșterea hemoglobinei glicozilate. În studiile clinice privind BOT efectuate în regim dublu-orb, 13,2% dintre pacienți (dintre care 80% aveau prediabet preexistent sau diabet zaharat preexistent) au prezentat hiperglicemie sau evenimente asociate cu hiperglicemia. Un pacient a dezvoltat cetoacidoză diabetică. În perioada ulterioară punerii pe piață, au fost observate cazuri de hiperglicemie hiperosmolară la pacienții cu prediabet și cu diabet (vezi pct. 4.8).

Hiperglicemia și evenimentele asociate trebuie gestionate cu medicamente pentru controlul glicemiei, dacă este necesar. Pacienții trebuie evaluați din punct de vedere al creșterii glicemiei și al simptomelor de hiperglicemie, înainte de perfuzie, și trebuie monitorizați pe durata tratamentului cu teprotumumab. Înainte de și în timpul tratamentului cu teprotumumab, pacienții cu hiperglicemie sau cu diabet preexistent trebuie să se afle sub control glicemic adecvat (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea glicemiei timp de 6 luni după finalizarea tratamentului cu teprotumumab.

Exacerbarea bolii inflamatorii intestinale (BII) preexistente

Teprotumumab poate provoca o exacerbare a bolii inflamatorii intestinale (BII) preexistente. Pacienții cu BII trebuie monitorizați din punct de vedere al acutizării bolii. Dacă se suspectează o exacerbare a BII, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. Pacienții cu boală inflamatorie intestinală preexistentă au fost excluși din studiile clinice (vezi pct. 4.8).

Contraceptia

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pe durata tratamentului și cel puțin 6 luni după ultima administrare de teprotumumab (vezi pct. 4.6).

Precauții suplimentare pe durata utilizării

Pacienții trebuie sfătuiți să renunțe la fumat și să evite zgomotele de mare intensitate pe durata tratamentului cu teprotumumab. În plus, tensiunea arterială trebuie controlată în mod corespunzător înainte de și în timpul administrării teprotumumab.

Materiale educaționale

Toți medicii care intenționează să prescrie TEPEZZA trebuie să se asigure că au primit și sunt familiarizați cu materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății. Medicii trebuie să discute cu pacientul despre beneficiile și riscurile acestui medicament și să le ofere ghidul pacientului. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de afectare a auzului în timpul tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și trebuie să contacteze imediat medicul curant dacă rămân gravide.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 1,05 mg de polisorbitat 20 în fiecare volum reconstituit de 10,5 ml. Polisorbitații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Deoarece teprotumumab este eliminat din circulație de catabolismul proteolitic, nu sunt preconizate interacțiuni metabolice cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente (metode care au ca rezultat rate de sarcină mai mici de 1%) înainte de inițierea, pe durata tratamentului și timp de 6 luni după ultima administrare de teprotumumab.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea teprotumumab la femeile gravide.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Pe baza mecanismului de acțiune care inhibă receptorul factorului de creștere de tip insulinic 1 (IGF-1R) și a efectelor teratogene observate în studiile asupra dezvoltării efectuate la animale, teprotumumab poate provoca malformații congenitale cum ar fi întârzierea creșterii fetale și anomalii de dezvoltare, atunci când este administrat în timpul sarcinii (vezi pct. 5.3). Prin urmare, TEPEZZA este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Dacă o pacientă rămâne gravidă în timp ce ia TEPEZZA, tratamentul trebuie oprit și pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă teprotumumab se excretă în laptele uman. Teprotumumab a indus toxicitate asupra dezvoltării la animale (vezi pct. 5.3). Astfel, ca măsură de precauție, teprotumumab nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru a se evalua efectul teprotumumab asupra fertilității la om. Studiile efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește fertilitatea (vezi pct. 5.3). În rândul femeilor participante aflate la vârsta fertilă, au fost raportate tulburări menstruale (amenoree, dismenoree, sângerare menstruală abundentă, hipomenoree, menstruație neregulată) în timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TEPEZZA are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate oboseală și dureri de cap la utilizarea teprotumumab (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt spasmele musculare (27,6%), diareea (14,5%), alopecia (13,2%), hiperglicemia (13,2%), oboseala (12,5%), greața (10,5%) și cefaleea (10,5%).

Cele mai importante reacții adverse grave care au fost raportate sunt cetoacidoza diabetică (0,7%), surditatea conductivă (0,7%), surditatea (1,3%), surditatea unilaterală (0,7%), diareea (0,7%), reacția legată de perfuzie (0,7%), diabetul zaharat (2,6%) și boala inflamatorie intestinală (0,7%) (vezi pct. 4.4).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și derivate din raportările spontane sunt enumerate mai jos, în tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe 4 studii controlate cu placebo cu 285 de pacienți (teprotumumab = 152 de pacienți; placebo = 133 de pacienți). Pacienții au fost expuși la teprotumumab pe o perioadă medie de 148 de zile. Frecvențele reacțiilor adverse din studiile clinice se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse survenite din toate cauzele, unde o proporție dintre evenimentele aferente unei reacții adverse pot avea alte cauze decât medicamentul – de exemplu boala, alte tratamente sau cauze neasociate.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasa de sisteme și organe MedDRA și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ până la $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Clasa de sisteme și organe MedDRA	Foarte frecvente ($> 1/10$)	Frecvente ($> 1/100$ până la $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($> 1/1\,000$ până la $< 1/100$)	Rare ($> 1/10\,000$ până la $< 1/1\,000$)	Cu frecvență necunoscută/care nu poate fi estimată din datele disponibile
Infecții și infestări		COVID-19			
Tulburări metabolice și de nutriție		Diabet zaharat ¹ , Hiperglicemie ¹ , Creșterea glicemiei ¹ , Creșterea hemoglobinei glicozilate ¹ , Scăderea toleranței la glucoză ¹	Cetoacidoză diabetică ¹		Stare hiperglicemică hiperosmolară ^{1,2}
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Disgeuzie			

Clasa de sisteme și organe MedDRA	Foarte frecvente (> 1/10)	Frecvente (> 1/100 până la < 1/10)	Mai puțin frecvente (> 1/1 000 până la < 1/100)	Rare (> 1/10 000 până la < 1/1 000)	Cu frecvență necunoscută/care nu poate fi estimată din datele disponibile
Tulburări acustice și vestibulare		Surditate, hipoacuzie, hipoacuzie neurosenzorială, autofonie, disfuncție a trompei lui Eustachio, disfuncție tubară patulară, disconfort la nivelul urechilor, tinitus	Surditate de conducere, surditate unilaterală, hiperacuzie, afectarea membranei timpanice		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Greață		Boală inflamatorie intestinală ¹		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Piele uscată, Afectarea patului unghial, decolorarea unghiilor, onicoclazie, madaroză	Unghie încarnată		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare				
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Amenoree, hipomenoree, dismenoree, menstruație neregulată, Sângerare menstruală abundentă			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală				
Investigații diagnostice		Greutate scăzută			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacție legată de perfuzie ¹			

¹ Vezi mai jos descrierea reacțiilor adverse selectate

² Observată în contextul ulterior punerii pe piață – frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

Reacții legate de perfuzie au fost observate la 3,9% dintre pacienții tratați cu teprotumumab și toate au fost de intensitate ușoară sau moderată și tranzitorii și au fost gestionate cu succes cu antihistaminice

și/sau corticosteroizi, dacă a fost necesar. Vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor legate de perfuzie.

Tulburări de auz

În studiile clinice, tulburările de auz includ pierderea auzului [hipoacuzie (5,3%), tinitus (3,3%), surditate (1,3%), hipoacuzie neurosenzorială (1,3%) și surditate unilaterală (0,7%), disfuncție a trompei lui Eustachio (1,3%), disfuncție tubară patulară (1,3%), autofonie (1,3%), hiperacuzie (0,7%) și afectarea membranei timpanice (0,7%)]. Un pacient (0,7%) cu tulburare de auz preexistentă a raportat un eveniment constând în hipoacuzie neurosenzorială, care a dus la oprirea tratamentului cu teprotumumab. În plus, un pacient (0,7%) cu tulburare de auz preexistentă a raportat un eveniment grav constând în surditate conductivă, care a dus, de asemenea, la oprirea tratamentului cu teprotumumab. Pentru gestionarea clinică a tulburărilor de auz, vezi pct. 4.4.

Hiperglicemie

În studiile clinice, hiperglicemia (5,3%) și evenimentele asociate cu hiperglicemia, inclusiv creșterea glicemiei (3,3%), diabetul zaharat (2,6%), scăderea toleranței la glucoză (1,3%), creșterea hemoglobinei glicozilate (2,0%), au fost ușoare sau moderate ca severitate și au fost gestionate după cum a fost necesar cu tratamente utilizate pentru controlul glicemic. Un eveniment constând în cetoacidoză diabetică (0,7%) a fost raportat în cadrul studiilor clinice pentru un pacient care a primit o doză unică de teprotumumab. Au fost raportate cazuri de hiperglicemie hiperosmolară după punerea pe piață. Evenimentele constând în diabet zaharat, cetoacidoză diabetică și hiperglicemie hiperosmolară au apărut, toate, la pacienți cu diabet preexistent sau prediabet preexistent și alte comorbidități. Pacienții cu diabet zaharat sau cu prediabet la momentul inițial pot prezenta o deviație hiperglicemică crescută, deoarece receptorii de insulină și IGF-1 sunt omologi și împărtășesc ulterior aceleași căi de semnalizare. Recomandările pentru gestionarea hiperglicemiei sunt furnizate la pct. 4.4.

Boală inflamatorie intestinală (BII)

În studiul TED01RV, un participant tratat cu teprotumumab care avea o BII preexistentă a prezentat diaree severă. Această reacție adversă gravă (0,7%) a dus la oprirea tratamentului; vezi pct. 4.4.

Alopecie și madaroză

În studiile clinice, 13,2% dintre pacienții tratați cu teprotumumab au prezentat alopecie și 2,0% au prezentat madaroză. Majoritatea cazurilor au fost forme ușoare. Pacienții pot prezenta o cădere a părului nerezolvată după finalizarea tratamentului cu teprotumumab.

Spasme musculare

În studiile clinice, spasmele musculare au fost cel mai frecvent raportate evenimente adverse, care au apărut la 27,6% dintre pacienți. Unele dintre aceste evenimente s-au dezvoltat la mai mult de 4 luni de la data ultimei perfuzii și au durat mai mult de 3 luni. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare, tranzitorii, autolimitante și au fost gestionabile fără a fi necesară întreruperea tratamentului cu teprotumumab.

Onicoclazie

În studiile clinice, onicoclazia a fost raportată la 2,0% dintre pacienți, iar unele dintre aceste evenimente au durat mai mult de 3 luni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu teprotumumab. Tratamentul constă în oprirea administrării medicamentului și în terapie de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grup farmacoterapeutic: imunosupresoare, anticorpi monoclonali, cod ATC: L04AG13

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al teprotumumab la pacienții cu BOT nu a fost pe deplin caracterizat. Teprotumumab se leagă de IGF-1R și blochează activarea și semnalizarea acestuia.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța teprotumumab au fost evaluate la 287 de pacienți cu boală oculară tiroidiană, în patru studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J și HZNP-TEP-403).

În toate studiile, pacienților li s-a administrat teprotumumab administrat ca perfuzie intravenoasă inițială de 10 mg/kg, urmată de perfuzii de 20 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, până la un total de 8 perfuzii.

Pacienții trebuiau să fie eutiroidieni sau să aibă niveluri de tiroxină și triiodotironină liberă mai mici de 50% peste sau sub limitele normale. Pacienții cu neuropatie optică au fost excluși.

Nu au fost admiși în studii pacienții cărora li s-au administrat tratamente imunosupresoare (inclusiv rituximab, tocilizumab sau orice alt agent imunosupresor nesteroidian în perioada de 3 luni înainte de selecție), precum și cei care au utilizat steroizi pe cale orală sau intravenoasă în perioada de 4 săptămâni înainte de selecție. În plus, pacienții care au fost supuși iradierii orbitale sau oricărui tratament chirurgical pentru boală oculară tiroidiană au fost, de asemenea, excluși.

Boală oculară tiroidiană activă

Studiile TED01RV, OPTIC și OPTIC-J au înrolat 225 de pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, cu boală oculară tiroidiană activă (111 randomizați pentru teprotumumab și 114 pentru placebo).

Pacienții cu boală oculară tiroidiană activă au avut un timp mediu de la diagnosticarea BOT de 5,74 luni, o proptoza medie a ochiului studiat de 22,52 mm și un scor mediu al activității clinice CAS pentru ochiul studiat de 5,0.

Caracteristicile demografice și ale bolii, la momentul inițial, ale populației de studiu din studiile TED01RV, OPTIC și OPTIC-J au fost: vârsta medie 52,0 de ani (interval: 20-79); 14,2% pacienți cu vârsta de 65 de ani sau mai mult; 72,4% femei; 76,0% nefumători.

Criteriu final principal din studiul de fază II TED01RV a fost rata de răspuns general, definită ca fiind procentul de participanți cu o reducere ≥ 2 puncte a scorului CAS și o reducere ≥ 2 mm la măsurarea proptozei față de valorile inițiale ale ochiului studiat, cu condiția ca în săptămâna 24 să nu existe nicio deteriorare corespunzătoare (creștere ≥ 2 puncte a scorului CAS sau creștere ≥ 2 mm a proptozei ochiului nestudiat).

Rezultatele privitoare la eficacitate ale studiului TED01RV sunt rezumate în tabelul 2.

Tabelul 2. Prezentarea generală a parametrilor de eficacitate din studiul TED01RV în săptămâna 24 (populație IT)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Diferență de tratament (ÎI 95%)	Valoare p
Criteriu final principal				
Rata de răspuns general, %	69,0	20,0	48,9 (30,2, 67,6)	< 0,001 ^a
Criterii finale secundare^b				
Proptoza în studiu (mm), medie CMMP	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38, -1,92)	< 0,001
CAS pentru ochiul studiat, medie CMMP	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17, -0,94)	< 0,001
Modificare față de valoarea inițială a scorului GO-QoL pentru funcția vizuală, medie CMMP	24,31	9,70	14,61 (4,37, 24,84)	0,006

CAS = scorul activității clinice (*Clinical Activity Score*); ÎI = interval de încredere; IT = intenție de tratament; GO-QoL = calitatea vieții în oftalmopatia Graves (*Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*); CMMP = metoda celor mai mici pătrate

Notă: Rezultatele prezentate sunt cele pentru ochiul studiat pentru rata de răspuns general și modificarea proptozei față de valoarea inițială.

^a Valoarea p a fost obținută dintr-un model de regresie logistică cu tratamentul și statutul de fumător drept covariabile. Rata de probabilitate a teprotumumab comparativ cu placebo a fost de 8,86 (ÎI 95% [3,29, 23,83]).

^b Pentru criteriile finale secundare, rezultatele analizei au fost obținute dintr-un model mixt pentru măsurători repetate (MMRM, *Mixed Model for Repeated Measures*) cu o matrice de covarianță nestructurată, folosind tratamentul, statutul de fumător, valoarea inițială, vizita, interacțiunea vizită-tratament, precum și interacțiunea vizită-valoare inițială ca efecte fixe. La prima vizită de referință, pacienților fără evaluări ulterioare evaluării inițiale le-a fost atribuită o modificare egală cu zero față de valoarea inițială.

Notă: Pentru variabilele analizei GO-QoL, un scor transformat este suma scorurilor obținute la întrebările individuale pe o scară de la 0 (cea mai proastă stare de sănătate) la 100 (cea mai bună stare de sănătate).

După 48 săptămâni fără administrarea tratamentului, 14 din 29 respondenți la proptoza (48,3%) din grupul tratat cu teprotumumab și-au menținut statusul de răspuns, iar 11 din 29 (37,9%) au prezentat o recidivă. Recidiva a fost definită drept o creștere de ≥ 2 mm a proptozei ochiul studiat după săptămâna 24.

Criteriul final principal, în studiile de fază III OPTIC și OPTIC-J, a fost rata de răspuns a proptozei din săptămâna 24 (definită ca fiind proporția de pacienți cu o reducere ≥ 2 mm a proptozei ochiului studiat față de valoarea inițială, fără deteriorarea (creșterea ≥ 2 mm) proptozei ochiului nestudiat).

Rezultatele privind eficacitatea ale studiilor OPTIC și OPTIC-J sunt rezumate în tabelele 3 și, respectiv, 4.

Tabelul 3. Prezentarea generală a parametrilor de eficacitate din studiul OPTIC în săptămâna 24 (populație IT)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Diferență de tratament (ÎI 95%)	Valoare p
Criteriu final principal				
Rata de răspuns a proptozei, %	82,9	9,5	73,5 (58,9, 88,0)	< 0,001 ^a
Criterii finale secundare				
Rata de răspuns general, %	78,0	7,1	70,8 (55,9, 85,8)	< 0,001 ^a
Rata de răspuns a scorului CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4, 54,7)	< 0,001 ^a

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Diferență de tratament (ÎI 95%)	Valoare p
Modificarea proptozei (mm) față de valoarea inițială până în săptămâna 24, medie CMMP	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77, -1,80)	< 0,001 ^b
Rata de răspuns a diplopiei, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6, 63,0)	< 0,001 ^a
Modificare față de valoarea inițială a scorului GO-QoL pentru funcția vizuală, medie CMMP	15,40	2,86	12,54 (3,14, 21,94)	0,010 ^b
Modificare față de valoarea inițială a aspectului GO-QoL, medie CMMP	18,84	0,37	18,47 (9,95, 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = scorul activității clinice (*Clinical Activity Score*); ÎI = interval de încredere; GO-QoL = calitatea vieții în oftalmopatia Graves (*Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*); IT = intenție de tratament; CMMP = metoda celor mai mici pătrate
 Notă: Rezultatele prezentate sunt cele pentru ochiul studiat pentru rata de răspuns a proptozei, rata de răspuns general, rata de răspuns a scorului CAS și rata de răspuns a diplopiei.

Rata de răspuns general = Pacienții care prezintă răspuns general sunt definiți ca obținând o reducere a scorului CAS ≥ 2 puncte și o reducere a proptozei ≥ 2 mm față de valoarea inițială, cu condiția ca în săptămâna 24 să nu existe nicio deteriorare corespondentă (creștere ≥ 2 puncte/mm) a scorului CAS sau a proptozei ochiului nestudiat.

Rata de răspuns a scorului CAS = Pacienții care prezintă un răspuns al scorului CAS sunt definiți ca obținând o reducere a scorului CAS până la 0 sau 1 în săptămâna 24.

Rata de răspuns a diplopiei = Pacienții care prezintă un răspuns al diplopiei sunt definiți ca obținând o reducere ≥ 1 grad a diplopiei ochiului studiat fără agravare de cel puțin un grad la ochiul nestudiat în săptămâna 24.

^a Test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificat în funcție de statutul de consumator de tutun (fumător comparativ cu nefumător).

^b Rezultate obținute din analiza măsurătorilor repetate pe model mixt (MMRM) cu o matrice de covarianță nestructurată, incluzând valoarea inițială, statutul de consumator de tutun, grupul de tratament și interacțiunile vizită-tratament și vizită-valoare inițială. La prima vizită ulterioară evaluării inițiale, fiecărui pacient fără valori ulterioare evaluării inițiale i-a fost atribuită o modificare egală cu 0 față de valoarea inițială.

^c Evaluare pe baza numai a celor care au prezentat diplopie la momentul inițial.

Dintre cei 34 respondenți la proptoza în săptămâna 24, 10 (29,4%) au recidivat în timpul perioadei de urmărire de 48 săptămâni după tratament. Dintre cei 21 care au avut evaluări în săptămâna 72, 19 (90,5%) și-au menținut statutul de respondent.

Tabelul 4. Prezentarea generală a parametrilor de eficacitate din studiul OPTIC-J în săptămâna 24 (populație IT)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Diferență de tratament (ÎI 95%)	Valoare p
Criteriu final principal				
Rata de răspuns a proptozei, %	88,9	11,1	77,8 (60,7, 94,8)	< 0,0001 ^a
Criterii finale secundare				
Rata de răspuns general, %	77,8	3,7	74,1 (56,9, 91,3)	< 0,0001 ^a
Rata de răspuns a scorului CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5, 61,6)	0,0031 ^a
Modificarea proptozei față de valoarea inițială, medie CMMP	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75, -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = scorul activității clinice (*Clinical Activity Score*); ÎI = interval de încredere; IT = intenție de tratament;

CMMP = metoda celor mai mici pătrate

Notă: Rezultatele prezentate sunt cele pentru ochiul studiat pentru rata de răspuns a proptozei, rata de răspuns general și rata de răspuns a scorului CAS.

Rata de răspuns general = Pacienții care prezintă răspuns general sunt definiți ca obținând o reducere a scorului CAS ≥ 2 puncte și o reducere a proptozei ≥ 2 mm față de valoarea inițială, cu condiția ca în săptămâna 24 să nu existe nicio deteriorare corespondentă (creștere ≥ 2 puncte/mm) a scorului CAS sau a proptozei ochiului nestudiat.
Rata de răspuns a scorului CAS = Pacienții care prezintă un răspuns al scorului CAS sunt definiți ca obținând o reducere a scorului CAS până la 0 sau 1 în săptămâna 24.

^a Valoarea p a fost estimată din testul Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factorul de stratificare randomizat (statutul de consumator de tutun).

^b Valoarea p provine dintr-o analiză cu măsurători repetate pe model mixt cu o matrice nestructurată de varianță-covarianță, incluzând modificarea față de valoarea de referință drept variabilă dependentă și următoarele covariabile: valoarea inițială, grupul de tratament, statutul de consumator de tutun, vizita, interacțiunile vizită-tratament și vizită-valoare inițială.

Boală oculară tiroidiană cronică

Studiul de fază IV (HZNP-TEP-403) a înrolat 62 de pacienți cu boală oculară tiroidiană cronică (42 randomizați pentru teprotumumab și 20 pentru placebo). Pacienții cu boală oculară tiroidiană cronică au avut un timp mediu de la diagnosticarea BOT de 5,18 ani, proptoză medie a ochiului studiat de 24,40 mm și un scor CAS al ochiului studiat de 0,4. La data de referință, caracteristicile demografice și caracteristicile bolii populației participante la studiu erau: vârsta medie 49 de ani (interval: 18-75); 85,5% dintre pacienți cu vârsta sub 65 de ani, 14,5% dintre pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste; 80,6% femei și 87,1% nefumători.

Criteriul final principal al studiului HZNP-TEP-403 a fost modificarea medie a proptozei ochiului studiat față de valoarea inițială în săptămâna 24. Primul criteriu final secundar a fost rata de răspuns a proptozei, definită drept procentul de participanți cu o reducere a proptozei ochiului studiat ≥ 2 mm față de valoarea inițială, fără deteriorarea (creșterea ≥ 2 mm) proptozei ochiului nestudiat în săptămâna 24.

Rezultatele privitoare la eficacitate ale studiului HZNP-TEP-403 sunt rezumate în tabelul 5.

Tabelul 5. Prezentarea generală a parametrilor de eficacitate din studiul HZNP-TEP-403 în săptămâna 24 (populație IT)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Diferență de tratament (ÎI 95%)	Valoare p
Criteriu final principal				
Modificarea proptozei față de valoarea inițială în săptămâna 24, medie CMMP	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28, -0,69)	0,0004 ^a
Criteriu final secundar				
Rata de răspuns a proptozei, %	61,9	25,0	36,9 (5,4, 59,2)	0,0134 ^b
Modificare față de valoarea inițială a scorului GO-QoL pentru funcția vizuală, medie CMMP	8,73	2,41	6,31 (0,57, 12,06)	0,0318 ^a

ÎI = interval de încredere; GO-QoL = calitatea vieții în oftalmopatia Graves (*Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*);

IT = intenție de tratament; CMMP = metoda celor mai mici pătrate

Notă: Pentru ratele de răspuns, un participant care a lipsit la evaluarea din săptămâna 24 a fost considerat non-respondent.

Notă: Rezultatele prezentate sunt cele pentru ochiul studiat pentru modificarea proptozei față de valoarea inițială în săptămâna 24 și modificarea ratei de răspuns a proptozei.

^a Valoarea p provine dintr-o analiză cu măsurători repetate pe model mixt cu o matrice nestructurată de varianță-covarianță, incluzând modificarea față de valoarea de referință drept variabilă dependentă și următoarele covariabile: valoarea inițială, grupul de tratament, vizita, interacțiunile vizită-tratament și vizită-valoare inițială.

^b Valoarea p provine de la testul exact Fisher. Grupul de referință pentru analiză a fost grupul cu placebo.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TEPEZZA la toate subgrupele de copii și adolescenți cu boala oculară tiroidiană (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Imunogenitate

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo (OPTIC), în care teprotumumab a fost administrat intravenos pe o perioadă de 24 săptămâni, la participanții cu BOT activ, 4,9% (2 din 41) participanți au fost testați pozitiv pentru anticorpi de legare anti-medicament la vizitele post-referință. Nu a existat niciun impact aparent al ADA asupra eficacității, siguranței sau farmacocineticii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica teprotumumab a fost descrisă de un model de farmacocinetică (FC) a populației bicompartimental. Pe baza datelor de la 10 subiecți sănătoși (doză de 1 500 mg) unică administrată intravenos și 176 de pacienți cu BOT (prima perfuzie cu 10 mg/kg, urmată de 7 doze repetate a câte 20 mg/kg Q3S), teprotumumab urmează o farmacocinetică proporțională cu doza. Respectând schema de dozare recomandată (prima perfuzie cu 10 mg/kg, urmată de 7 doze repetate a câte 20 mg/kg Q3S), estimările medii ($\pm$ AS) ale ASC_{ss} , ale concentrațiilor de vârf $C_{max,ss}$ și ale concentrațiilor dinaintea dozei următoare $C_{min,ss}$ ale teprotumumab au fost 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ hr/ml, 675 ($\pm$ 147) mcg/ml și, respectiv, 159 ($\pm$ 38) mcg/ml.

Distribuție

Respectând schema de dozare recomandată pentru teprotumumab, media estimată ($\pm$ AS) a volumului de distribuție al teprotumumab în farmacocinetica populațională a fost de 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Metabolizare

Metabolismul teprotumumab nu a fost pe deplin caracterizat. Cu toate acestea, se preconizează că teprotumumab este metabolizat prin proteoliză.

Eliminare

Respectând schema de dozare recomandată pentru teprotumumab, media estimată ($\pm$ AS) pentru clearance-ul teprotumumab în farmacocinetica populațională a fost de 0,27 ($\pm$ 0,07) l/zi, iar pentru timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 22 ($\pm$ 4) zile.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic în farmacocinetica teprotumumab după administrarea de teprotumumab în funcție de vârsta pacientului (18-80 ani), sex, etnie, funcție renală, niveluri de bilirubină, niveluri de aspartat-aminotransferaze (AST) sau niveluri de alanin-aminotransferaze (ALT). Nu sunt considerate necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2.).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doze repetate la maimuțe cynomolgus, animalele au prezentat atrofie timică reversibilă non-adversă, scăderea fosfatazei alcaline serice și creșteri mai mici în greutate la o expunere similară cu expunerea la care este supus omul la doza clinică propusă.

Carcinogenitate și mutagenitate

Potențialul carcinogen sau mutagen al teprotumumab nu a fost evaluat.

Fertilitatea

În studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la maimuțe cynomolgus nu s-au observat toxicitate asupra organelor de reproducere ale masculilor sau femelelor sau rezultate histopatologice.

Toxicitatea embriofetală

Într-un studiu al dezvoltării embriofetale, șapte maimuțe cynomolgus gravide au primit intravenos un nivel de doză de teprotumumab (de 8,3 ori doza maximă recomandată la om, pe baza ASC) o dată pe săptămână, din ziua 20 de gestație până la sfârșitul gestației. Incidența avortului a fost mai mare pentru grupul tratat cu teprotumumab (2 din 7 fete, 28,6%), comparativ cu grupul de control (1/6, 16,7%). Teprotumumab a determinat scăderea creșterii fetale în timpul sarcinii, scăderea mărimii și greutateii fetale la operația cezariană, scăderea greutății și mărimii placentare și scăderea volumului lichidului amniotic. La fiecare fat expus au fost observate anomalii externe și scheletice multiple, inclusiv: craniu deformat, ochi apropiați, micrognație, ascuțirea și îngustarea nasului și anomalii de osificare ale oaselor craniului, sternelor, carpilor, tarsurilor și dinților. Doza de testare a fost nivelul maxim de dozare la care nu au fost observate efecte adverse la mamă.

Pe baza mecanismului de acțiune al teprotumumab, care este inhibarea semnalizării IGF-1R, expunerea la teprotumumab poate afecta fătul.

Toxicitate la animalele tinere

La maimuțele cynomolgus tinere (11-14 luni), tratamentul cu teprotumumab timp de 13 săptămâni a dus la scăderea masei osoase (a conținutului de minerale osoase și a densității acestora), oase mai înguste cu corticală mai subțire, atribuită expansiunii periostale reduse și creșterii mai mici în greutate corporală, cu unele semne de reversibilitate după 13 săptămâni de recuperare. Aceste rezultate au fost constatate la expuneri similare cu expunerea adulților umani la doza clinică propusă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Polisorbat 20 (E432)
Trehaloză dihidrat

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulberea liofilizată în flacon nedeschis

4 ani

Soluția perfuzabilă reconstituită și diluată

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a soluției reconstituite din flacon a fost demonstrată ca menținându-se timp de până la 4 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) sau până la 48 de ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a soluției diluate din punga de perfuzie a fost demonstrată ca menținându-se timp de 24 de ore în condiții de depozitare la temperaturi între 2 °C și 8 °C, urmate de 24 de ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de depozitare în timpul utilizării înainte de întrebuițare sunt

responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar depăși 24 de ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă este refrigerată înainte de administrare, soluția diluată trebuie să fie la temperatura camerei înainte de perfuzare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

Păstrați flaconul în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă transparentă de tip I de 20 ml, cu un dop gri (clorobutil acoperit cu fluorotec) și cu un sigiliu din aluminiu, cu capac din polipropilenă detașabil prin rabatare, roșu mat.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

TEPEZZA trebuie preparat de către un cadru medical utilizând o tehnică aseptică pentru a asigura sterilitatea soluției preparate.

După reconstituire, teprotumumab este o soluție aproape incoloră sau ușor maronie, limpede până la opalescentă, care nu conține particule străine. Înainte de administrare, soluția reconstituită trebuie inspectată pentru a confirma că nu prezintă particule și decolorare. Flaconul trebuie aruncat dacă sunt prezente particule sau dacă se observă o decolorare. Pentru stabilitatea de după reconstituire, consultați pct. 6.3.

Prepararea medicamentului înainte de administrare

Pasul 1: Calculați doza (mg) și determinați numărul de flacoane necesare pentru doza de 10 sau 20 mg/kg în funcție de greutatea pacientului. Fiecare flacon conține 500 mg de teprotumumab.

Pasul 2: Folosind o tehnică aseptică adecvată, reconstituiți fiecare flacon cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile. Asigurați-vă că fluxul de diluant nu este direcționat către pulberea liofilizată, care are un aspect de turtă. Nu agitați, ci rotiți ușor soluția prin rotirea flaconului până când pulberea liofilizată este dizolvată. Soluția reconstituită are un volum total de 10,5 ml. Extrageți 10,5 ml de soluție reconstituită pentru a obține 500 mg. După reconstituire, concentrația finală este de 47,6 mg/ml.

Pasul 3: Soluția reconstituită trebuie diluată în continuare în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), înainte de perfuzare. Pentru a prepara soluția diluată, utilizați pungi de perfuzie de 100 ml pentru o doză mai mică de 1 800 mg și pungi de perfuzie de 250 ml pentru o doză mai mare de 1 800 mg. Pentru a menține un volum constant în punga de perfuzie, trebuie utilizate o seringă și un ac sterile pentru a îndepărta volumul calculat echivalent cu cantitatea de soluție reconstituită care trebuie introdusă în punga de perfuzie. Volumul de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) extras trebuie aruncat.

Pasul 4: Extrageți volumul necesar din flaconul reconstituit (flacoanele reconstituite), în funcție de greutatea pacientului (în kg), și transferați într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă care conține soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Omogenizați soluția diluată prin răsturnare ușoară. Nu agitați. Dacă este refrigerată înainte de administrare, lăsați soluția diluată să atingă temperatura camerei înainte de perfuzare. Trebuie procedat cu grijă pentru a se asigura sterilitatea soluției preparate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Nu au fost observate incompatibilități între teprotumumab și pungile de perfuzie și seturile pentru administrare intravenoasă din polietilenă (PE), clorură de polivinil (PVC), poliuretan (PUR) sau poliolefină (PO).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1941/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Danemarca

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de utilizarea TEPEZZA în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv a mijloacelor de comunicare, a modalităților de distribuire și a oricăror alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop:

- Furnizarea de informații profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la riscurile de afectare a auzului și toxicitate embrio-fetală.
- Furnizarea de informații pacienților cu privire la riscurile de afectare a auzului și toxicitate embrio-fetală.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care TEPEZZA este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății implicați în îngrijirea pacienților care vor fi tratați cu TEPEZZA au acces la următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Pachet cu informații pentru pacient

Material educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul profesionistului din domeniul sănătății

• Ghidul profesionistului din domeniul sănătății

- Ce se cunoaște despre siguranța TEPEZZA în ceea ce privește afectarea auzului și toxicitatea embrio-fetală.
- Gestionarea semnelor și simptomelor precoce ale afectării auzului.
- Înainte de a lua o decizie cu privire la tratamentul cu TEPEZZA, medicul va discuta cu pacientul următoarele:
 - TEPEZZA poate cauza afectarea auzului și detalii despre semnele și simptomele la care trebuie să fie atenți.
 - Cerința de monitorizare a afectării auzului și de gestionare corespunzătoare.
 - Pacientul trebuie să solicite asistență medicală cât mai curând posibil dacă prezintă modificări ale auzului.
 - TEPEZZA poate dăuna fătului nenăscut.
 - Pacientele care iau în considerare tratamentul cu TEPEZZA trebuie să informeze medicul dacă sunt gravide.
 - Importanța utilizării unor metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu TEPEZZA.

- Pacientele tratate cu TEPEZZA trebuie să anunțe imediat medicul dacă rămân gravide.
- Profesionistul din domeniul sănătății va furniza pacientului ghidul pentru pacient și prospectul.

Pachetul cu informații pentru pacient:

- Prospect
- Ghid pentru pacient
- **Ghid pentru pacient:**
 - Descrierea riscului de afectare a auzului și a semnelor și simptomelor principale.
 - Descrierea acțiunilor de făcut în cazul apariției semnelor și simptomelor de afectare a auzului.
 - Informații despre evaluarea de către medic a auzului înainte, în timpul și după tratamentul cu TEPEZZA.
 - Instrucțiuni de a solicita asistență medicală dacă pacienții au probleme de auz sau li se agravează problemele de auz existente.
 - Informații privind riscul de vătămare a unui copil nenăscut.
 - Instrucțiuni de a informa medicul cu privire la graviditate înainte de începerea tratamentului cu TEPEZZA.
 - Instrucțiuni privind contracepția adecvată în timpul tratamentului cu TEPEZZA.
 - Instrucțiuni de a anunța imediat medicul dacă pacientele rămân gravide în timpul tratamentului cu TEPEZZA.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPEZZA 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
teprotumumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține teprotumumab 500 mg.
După reconstituire, fiecare flacon conține teprotumumab 47,6 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbit 20 (E432), trehaloză dihidrat. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
Păstrați flaconul în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1941/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPEZZA 500 mg pulbere pentru concentrat
teprotumumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține teprotumumab 500 mg.
După reconstituire, fiecare flacon conține teprotumumab 47,6 mg/ml de.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbit 20 (E432), trehaloză dihidrat. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare i.v. după reconstituire și diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Pentru termenul de valabilitate al medicamentului diluat, a se citi prospectul.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Păstrați flaconul în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1941/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

TEPEZZA 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă teprotumumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TEPEZZA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați TEPEZZA
3. Cum să luați TEPEZZA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TEPEZZA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TEPEZZA și pentru ce se utilizează

TEPEZZA conține teprotumumab, un tip de proteină (anticorp monoclonal).

Acest medicament este utilizat la adulți pentru a trata boala oculară tiroidiană (BOT) moderată până la severă.

BOT este o afecțiune autoimună în care sistemul imunitar (mijloacele de apărare naturale ale organismului) atacă mușchii și grăsimea din jurul ochilor. În mușchii și grăsimea din jurul ochilor se găsește o proteină numită IGF-1R. La persoanele cu BOT, sistemul imunitar activează IGF-1R, provocând inflamații și tumefacții care pot împinge ochii spre exterior, cauzând aspectul proeminent al acestora. De asemenea, poate cauza vedere dublă și, în cazuri severe, poate provoca leziuni permanente ale vederii.

Substanța activă din TEPEZZA, teprotumumab, blochează proteina IGF-1R; acest lucru împiedică sistemul imunitar să atace mușchiul și țesuturile adipoase din jurul ochilor, ceea ce ajută la reducerea tumefacției, ameliorează presiunea din jurul ochilor și ameliorează simptomele bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați TEPEZZA

Nu utilizați TEPEZZA

- dacă sunteți alergic la teprotumumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă (vezi pct. „Sarcina, alăptarea și contracepția”).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de lua TEPEZZA.

Atenționări și precauții

Înainte să luați TEPEZZA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți antecedente de probleme de auz sau dacă utilizați aparate auditive
- sunteți sensibil la zgomote puternice
- aveți diabet sau prediabet
- aveți boală inflamatorie intestinală
- sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil
- sunteți fumător
- ați avut vreodată hipertensiune arterială

Trebuie să renunțați la fumat înainte de a începe tratamentul, iar medicul dumneavoastră ar putea avea nevoie să vă monitorizeze tensiunea arterială înainte de și în timpul tratamentului.

Medicul dumneavoastră vă va explica beneficiile și riscurile TEPEZZA și vă va furniza „Ghidul pacientului” pentru a vă ajuta să înțelegeți riscul apariției problemelor de auz și necesitatea utilizării unei metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Reacții legate de perfuzie

În timpul perfuziei și timp de 90 de minute după aceea veți fi monitorizat pentru a se verifica dacă dezvoltați o reacție la perfuzie. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentului medical dacă prezentați simptome ale unei reacții legate de perfuzie, în special dacă acestea apar după perioada de monitorizare. Simptomele unei reacții legate de perfuzie sunt enumerate sub titlul „Reacții adverse posibile” de la pct. 4.

Glicemie crescută (hiperglicemie)

TEPEZZA poate determina creșterea nivelului glucozei din sânge, mai ales dacă aveți deja diabet zaharat sau prediabet (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”).

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor verifica nivelul zahărului din sânge înainte de a începe tratamentul, în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după ce îl terminați. Dacă glicemia nu este bine controlată cu medicamentele antidiabetice pe care le luați în mod curent, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră. Este important să vă asigurați că glicemia este gestionată corect, înainte de a începe tratamentul cu TEPEZZA.

Probleme de auz

TEPEZZA vă poate cauza probleme de auz, inclusiv pierderea severă a auzului, care poate fi permanentă. Simptomele problemelor de auz sunt enumerate la „Reacții adverse posibile” la pct. 4. Dacă aveți deja probleme de auz, simptomele dumneavoastră se pot agrava în timpul sau după tratament. Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați orice modificare a auzului dumneavoastră în orice moment.

Trebuie să evitați zgomotele puternice pe durata tratamentului. Auzul dumneavoastră va fi monitorizat printr-un test auditiv înainte de începerea tratamentului, în timpul tratamentului și după terminarea tratamentului.

Medicul dumneavoastră va decide dacă sunt necesare teste auditive suplimentare și vă va monitoriza auzul timp de 6 luni după terminarea tratamentului. Dacă suferiți o pierdere de auz care necesită tratament medical, care vă afectează capacitatea de a vă îndeplini sarcinile de zi cu zi, sau care se agravează, medicul dumneavoastră poate opri tratamentul cu TEPEZZA.

Boală inflamatorie intestinală

TEPEZZA poate agrava boala inflamatorie intestinală (BII) existentă, adică o inflamație a colonului și a rectului, inclusiv colita ulcerativă și boala Crohn. În timpul tratamentului, dacă observați orice semn de acutizare a BII (vezi pct. 4), anunțați medicul sau solicitați ajutor medical cât mai curând posibil.

Copii și adolescenți

TEPEZZA nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și beneficiul acestui medicament nu au fost stabilite la aceste populații de pacienți.

TEPEZZA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală și medicamentele pe bază de plante.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care vă pot afecta auzul, cum ar fi:

- anumite antibiotice (de exemplu aminoglicozide sau vancomicină),
- medicamente care conțin platină utilizate pentru tratarea cancerului,
- tablete pentru eliminarea excesului de apă (diuretice de ansă), utilizate pentru a elimina excesul de fluide.

Utilizarea acestora împreună cu TEPEZZA poate crește riscul de probleme de auz.

Sarcina, alăptarea și contracepția

Sarcina

Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă. TEPEZZA poate dăuna copilului dumneavoastră nenăscut.

Contracepția

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați mijloace de contracepție adecvate în timp ce sunteți tratată cu TEPEZZA și timp de cel puțin 6 luni de la data ultimului tratament.

Alăptarea

Nu utilizați acest medicament dacă alăptați. Nu se știe dacă acest medicament trece în laptele matern și riscul pentru sugarul alăptat este necunoscut. Dacă intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru sfaturi înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timp ce sunteți tratat cu TEPEZZA, este posibil să resimțiți oboseală sau dureri de cap. Acest lucru vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu operați utilaje dacă aveți aceste simptome.

TEPEZZA conține polisorbate

Acest medicament conține 1,05 mg de polisorbat 20 în fiecare volum de 10,5 ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să luați TEPEZZA

Acest medicament este administrat într-o unitate medicală sub supravegherea unui cadru medical.

Veți primi opt perfuzii, administrate o dată la trei săptămâni. Doza de TEPEZZA depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

Un medic sau o asistentă medicală vă va administra acest medicament ca perfuzie intravenoasă (picurare în venă). Medicul dumneavoastră va decide durata perfuziei.

Dacă luați mai mult TEPEZZA decât trebuie

TEPEZZA vă este administrat de către cadre medicale și este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Dacă se întâmplă acest lucru, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a urmări orice semne sau simptome de reacții adverse și va trata aceste simptome, dacă va fi necesar.

Dacă se omite o doză de TEPEZZA

Dacă omiteți o doză, vă rugăm să contactați imediat medicul pentru sfaturi și pentru a programa o altă vizită pentru a primi TEPEZZA. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să vi se administreze următoarea doză.

Dacă opriți tratamentul cu TEPEZZA

Nu opriți tratamentul cu TEPEZZA până când nu discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentului medical dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timpul sau după administrarea perfuziei:

Reacții legate de perfuzie (Frecvente, pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Este posibil să aveți simptome precum:

- dificultate de a respira sau durere în piept
- roșeață sau înroșirea pielii sau o erupție cutanată
- frisoane sau tremur
- senzație de rău
- amețelă ușoară
- bătăi rapide ale inimii
- pierderea cunoștinței

Contactați un medic sau mergeți imediat la cea mai apropiată secție de urgențe dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

Glicemie foarte crescută (hiperglicemie)

TEPEZZA poate cauza o glicemie crescută necontrolată, mai ales dacă deja aveți diabet sau prediabet. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale sau mergeți la cea mai apropiată secție de urgențe dacă prezentați semne de glicemie foarte crescută, inclusiv:

- cetoacidoză diabetică (mai puțin frecventă; poate afecta până la 1 din 100 de persoane) – o afecțiune care poate pune viața în pericol la persoanele cu diabet, la care carența de insulină determină creșterea nivelului glucozei din sânge și creșterea nivelului de cetone. Simptomele timpurii includ senzația foarte intensă de sete și urinarea mai frecventă decât de obicei. Este posibil să aveți alte simptome, cum ar fi greață, vărsături, senzație de oboseală sau confuzie, dureri de stomac, respirație mai rapidă sau mai profundă și respirație cu miros de fructe.
- stare hiperglicemică hiperosmolară (frecvență necunoscută, frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) – o afecțiune gravă care apare când glicemia devine extrem de ridicată pe durata mai multor zile sau săptămâni, ducând la deshidratare severă și confuzie.

Contactați un medic cât mai curând posibil dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

Probleme de auz

Este posibil să aveți simptome precum:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- senzația de urechi înfundate sau presiune în ureche (disconfort la nivelul urechii)
- pierdere parțială sau totală a auzului
- țuit sau bâzâit în urechi (tinitus)
- vă auziți propria voce mai tare decât în mod normal
- auz înfundat

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- lezionarea timpanului
- sensibilitate crescută la anumite sunete

Agravarea bolii inflamatorii intestinale (Mai puțin frecvente, pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Simptomele pot include un număr crescut de scaune moi, cu dureri sau crampe de stomac sau cu sânge în scaune.

Pentru mai multe informații, vezi și pct. 2 „Atenționări și precauții”.

Alte reacții adverse:

Majoritatea următoarelor reacții adverse sunt ușoare până la moderate.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- crampe musculare
- diaree
- căderea părului
- senzație de oboseală extremă sau de lipsă de energie
- senzație de rău (greață)
- dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- piele uscată
- modificarea simțului gustului
- COVID-19
- glicemie crescută
- pierdere în greutate
- diabet zaharat
- despicarea, ruperea unghiilor sau îndepărtarea de pe patul unghial
- pierderea sprâncenelor sau a genelor
- prediabet
- decolorarea unghiilor
- una sau mai multe menstruații absente
- menstruații neregulate
- menstruații abundente
- menstruații mai ușoare
- dureri sau crampe în timpul menstruației

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- unghie încarnată

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TEPEZZA

TEPEZZA va fi depozitat de către cadrele medicale din spital sau clinică.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia de carton exterioară și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele nedeschise:

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

Păstrați flaconul în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TEPEZZA

- Substanța activă este teprotumumab.
- Fiecare flacon conține teprotumumab 500 mg.

Celelalte componente sunt: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 20 (E432) și trehaloză dihidrat. Vezi pct. 2, „TEPEZZA conține polisorbat”.

Cum arată TEPEZZA și conținutul ambalajului

TEPEZZA este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, care este furnizată într-un flacon de sticlă cu dop de cauciuc care conține teprotumumab 500 mg. Pulberea este o pulbere de culoare albă până la alb-crem furnizată într-un flacon cu doză unică. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

Fabricant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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.
Italia
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

França

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Irlanda

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze și mod de administrare

TEPEZZA trebuie preparat de către un cadru medical utilizând o tehnică aseptică pentru a asigura
sterilitatea soluției preparate.

Prepararea medicamentului înainte de administrare

Pasul 1: Calculați doza (mg) și determinați numărul de flacoane necesare pentru doza de 10 sau 20 mg/kg în funcție de greutatea pacientului. Fiecare flacon de TEPEZZA conține 500 mg de teprotumumab.

Pasul 2: Folosind o tehnică aseptică adecvată, reconstituiți fiecare flacon cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile. Asigurați-vă că fluxul de diluant nu este direcționat către pulberea liofilizată, care are un aspect de turtă. Nu agitați, ci rotiți ușor soluția prin rotirea flaconului până când pulberea liofilizată este dizolvată. Soluția reconstituită are un volum total de 10,5 ml. Extrageți 10,5 ml de soluție reconstituită pentru a obține 500 mg. După reconstituire, concentrația finală este de 47,6 mg/ml.

Pasul 3: Soluția reconstituită trebuie diluată în continuare în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), înainte de perfuzare. Pentru a prepara soluția diluată, utilizați pungi de perfuzie de 100 ml pentru o doză mai mică de 1 800 mg și pungi de perfuzie de 250 ml pentru o doză mai mare de 1 800 mg. Pentru a menține un volum constant în punga de perfuzie, trebuie utilizate o seringă și un ac sterile pentru a îndepărta volumul echivalent cu cantitatea de soluție reconstituită care trebuie introdusă în punga de perfuzie. Volumul de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) extras trebuie aruncat.

Pasul 4: Extrageți volumul necesar din flaconul reconstituit (flacoanele reconstituite), în funcție de greutatea pacientului (în kg), și transferați într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă care conține soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Omogenizați soluția diluată prin răsturnare ușoară. Nu agitați. Dacă este refrigerată înainte de administrare, lăsați soluția diluată să atingă temperatura camerei înainte de perfuzare. Trebuie procedat cu grijă pentru a se asigura sterilitatea soluției preparate.

Nu au fost observate incompatibilități între teprotumumab și pungile de perfuzie și seturile pentru administrare intravenoasă din polietilenă (PE), clorură de polivinil (PVC), poliuretan (PUR) sau poliolefină (PO).

Aspect la reconstituire

După reconstituire, TEPEZZA este o soluție aproape incoloră sau ușor maronie, limpede până la opalescentă, care nu conține particule străine. Înainte de administrare, soluția reconstituită trebuie inspectată pentru a confirma că nu prezintă particule și decolorare. Aruncați soluția dacă sunt prezente particule sau dacă se observă decolorare.

Depozitarea soluției perfuzabile reconstituite și diluate

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a soluției reconstituite din flacon a fost demonstrată ca menținându-se timp de până la 4 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) sau până la 48 de ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a soluției diluate din punga de perfuzie a fost demonstrată ca menținându-se timp de 24 de ore în condiții de depozitare la temperaturi între 2 °C și 8 °C, urmate de 24 de ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de depozitare în timpul utilizării înainte de întrebuițare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar depăși 24 de ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă este refrigerată înainte de administrare, soluția diluată trebuie să fie la temperatura camerei înainte de perfuzare.

Mod de administrare

- Acest medicament trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu trebuie administrat ca injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Înainte de perfuzie:
 - pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile.
 - Soluția reconstituită trebuie diluată ulterior în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- TEPEZZA nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- Pentru primele 2 perfuzii, soluția diluată trebuie administrată intravenos pe durata a cel puțin 90 de minute. Dacă este bine tolerată, timpul minim pentru perfuziile ulterioare poate fi redus la 60 de minute.
- Dacă perfuzia cu durata de 60 de minute nu este bine tolerată, timpul minim pentru perfuziile ulterioare trebuie să rămână de 90 de minute, viteza de perfuzare trebuie redusă și se recomandă premedicație pentru perfuziile ulterioare.

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.