

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

TEPEZZA 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg teprotumumabu. Teprotumumab je plne ľudská monoklonálna protilátka IgG1 produkovaná v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Rekonštituovaný roztok obsahuje 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) teprotumumabu.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 1,05 mg polysorbátu 20 v každom 10,5 ml rekonštituovaného objemu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát)

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TEPEZZA je indikovaná dospelým na liečbu stredne závažnej až závažnej endokrinnnej orbitopatie (*Thyroid Eye Disease*, TED).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu týmto liekom musí zahájiť a musí na ňu dohliadať lekár so skúsenosťami v oblasti diagnostiky a liečby endokrinnnej orbitopatie. Liek má podávať zdravotnícky pracovník a má sa podávať pod dohľadom lekára s prístupom k primeranej podpornej lekárskej starostlivosti na zvládnutie reakcií súvisiacich s infúziou.

Dávkovanie

Dávkovanie je založené na skutočnej telesnej hmotnosti pacienta. Odporúčaná počiatočná dávka je 10 mg/kg telesnej hmotnosti, po ktorej nasleduje 7 ďalších dávok 20 mg/kg telesnej hmotnosti podávaných raz za tri týždne formou intravenózneho infúzie.

Pri prvých 2 infúziách sa zriedený roztok podáva ako intravenózna infúzia po dobu najmenej 90 minút. Ak je liek dobre znášaný, infúzie 3 až 8 sa môžu podávať počas 60 minút každé tri týždne (pozri Spôsob podávania). Klinická odpoveď sa očakáva pri 8 dávkach liečby. Ak pri tomto režime nedôjde k odpovedi, ďalšie dávky sa nemajú podávať.

Odporúčaná premedikácia

U pacientov, u ktorých sa počas prvých dvoch infúzií teprotumumabu objavia okamžité reakcie z precitlivenosti alebo reakcie súvisiace s infúziou, sa odporúča premedikácia antihistaminikami, antipyretikami, kortikosteroidmi a/alebo pomalšie podávanie všetkých nasledujúcich infúzií (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Starší ľudia

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Vo všeobecnosti sa neočakáva, že porucha funkcie obličiek bude mať významný vplyv na farmakokinetiku monoklonálnych protilátok. Preto sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nepovažuje za potrebné dávku upravovať (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Vo všeobecnosti sa neočakáva, že porucha funkcie pečene bude mať významný vplyv na farmakokinetiku monoklonálnych protilátok. Preto sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nepovažuje za potrebné dávku upravovať (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Teprotumumab sa nemá používať u detí od narodenia do dospievania pred ukončením rastu z dôvodu bezpečnostných rizík súvisiacich s potenciálnym znížením kostnej hmoty a znížením prírastkov telesnej hmotnosti (pozri časť 5.3).

Bezpečnosť a účinnosť teprotumumabu u dospievajúcich, ktorých rast je ukončený do veku menej ako 18 rokov, nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

- Tento liek sa musí podávať ako intravenózna infúzia. Nesmie sa podávať ako intravenózny push alebo bolus.
- Pred infúziou:
 - prášok sa musí rekonštituovať vodou na injekcie.
 - Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej riediť v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- TEPEZZA sa nesmie súbežne podávať s inými liekmi tou istou infúznou súpravou.
- Pri prvých 2 infúziách sa musí zriedený roztok podávať intravenózne počas najmenej 90 minút. Ak je dobre znášaný, minimálny čas pre nasledujúce infúzie sa môže skrátiť na 60 minút.
- Ak nie je 60-minútová infúzia dobre znášaná, minimálny čas pre nasledujúce infúzie má zostať na 90 minútach, rýchlosť infúzie sa má znížiť a pri nasledujúcich infúziách sa odporúča premedikácia.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou

Teprotumumab môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou. Reakcie na infúziu boli hlásené u približne 4 % pacientov liečených teprotumumabom (pozri časť 4.8).

Reakcie na infúziu sa môžu vyskytnúť počas ktorejkoľvek z infúzií alebo do 90 minút po infúzii. Pacienti majú byť počas infúzie a 90 minút po ukončení infúzie starostlivo sledovaní.

Po období sledovania sa má pacientom odporučiť, aby kontaktovali svojich zdravotníckych pracovníkov, ak sa u nich objavia príznaky reakcií súvisiacich s infúziou, vrátane prechodnej hypertenzie, pocitu horúčavy, tachykardie, dyspnoe, bolesti hlavy, bolesti brucha, bolesti svalov, palpitácií, vyrážky, haptických (taktálnych) halucinácií, spánkovej paralýzy, upchatého nosa, žihľavky alebo hnačky.

Na základe závažnosti reakcie súvisiacej s infúziou sa má infúzia prerušiť alebo ukončiť a má sa zaviesť vhodná liečba. U pacientov, u ktorých sa vyskytne reakcia na infúziu, sa má zvážiť premedikácia antihistaminikom, antipyretikom, kortikosteroidom a/alebo pomalšie podávanie všetkých nasledujúcich infúzií.

Porucha sluchu

Teprotumumab môže spôsobiť závažnú poruchu sluchu vrátane straty sluchu, ktorá môže byť v niektorých prípadoch trvalá. Udalosti spojené s poruchou sluchu vrátane straty sluchu (hlásené ako hluchota, senzorineurálna porucha sluchu, jednostranná hluchota, dysfunkcia Eustachovej trubice, otvorená Eustachova trubica (ďalej len „tuba patens“), hyperakúzia, hypakúzia, autofónia, tinitus a porucha blanky bubienka) boli pozorované v klinických skúšaniach (13,8 %) a v rámci skúseností po uvedení teprotumumabu na trh (pozri časť 4.8).

Pacientov treba upozorniť, aby príznaky poruchy sluchu okamžite hlásili svojmu zdravotníckemu pracovníkovi.

U pacientov s už existujúcou poruchou sluchu môže dôjsť k zhoršeniu príznakov poruchy sluchu počas alebo po ukončení liečby teprotumumabom. U týchto pacientov sa má zvážiť prínos a riziko liečby.

Sluch pacientov sa má posúdiť pomocou audiometrie pred začatím liečby (prvá infúzia), počas liečby (približne tretia alebo štvrtá infúzia) a po ukončení liečby teprotumumabom. Ak pacient pociťuje počas liečby subjektívne zmeny sluchu, v prípade potreby sa odporúčajú ďalšie audiometrické vyšetrenia. U všetkých pacientov sa odporúča sledovať zmeny sluchu počas 6 mesiacov po ukončení liečby. U pacientov, u ktorých sa prejavujú zmeny sluchu, sa môže podľa uváženia ošetrojúceho lekára vyžadovať predĺžené následné sledovanie.

Prerušenie liečby teprotumumabom sa má dôkladne zvážiť u pacientov so stratou sluchu, ktorá vyžaduje intervenciu, obmedzuje ich schopnosť postarať sa o seba alebo sa považuje za závažnú.

Súbežné terapie

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní teprotumumabu u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu, o ktorej je známe, že spôsobuje ototoxicitu (napr. aminoglykozidy, vankomycín,

chemoterapeutické lieky obsahujúce platínu, slučkové diuretiká) z dôvodu potenciálneho rizika aditívnych účinkov na poruchu sluchu.

Medzi teprotumumabom a liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú svalové kŕče (napr. antityreoidálne liečivá, fluorochinolóny, statíny), sa nezistila žiadna interakcia (pozri časť 4.5).

Hyperglykémia

U pacientov liečených teprotumumabom sa môže vyskytnúť hyperglykémia. Udalosti spojené s hyperglykémiou zahŕňajú zvýšenú hladinu glukózy v krvi, diabetes mellitus, poruchu glukózovej tolerancie a zvýšený glykovaný hemoglobín. V dvojito zaslepených klinických skúšaniach u pacientov s TED sa hyperglykémia alebo udalosti spojené s hyperglykémiou vyskytli u 13,2 % pacientov (80 % z nich už malo existujúci prediabetes alebo diabetes mellitus). U jedného pacienta sa vyvinula diabetická ketoacidóza. Po uvedení lieku na trh boli prípady hyperosmolárneho hyperglykemického stavu pozorované aj u pacientov s prediabetom a diabetom (pozri časť 4.8).

Hyperglykémia a súvisiace udalosti sa majú v prípade potreby upraviť liekmi na kontrolu glykémie. U pacientov sa musí pred infúziou stanoviť hladina glukózy v krvi a príznaky hyperglykémie a títo pacienti musia byť monitorovaní počas liečby teprotumumabom. Pacienti s hyperglykémiou alebo už existujúcim diabetom musia byť pred používaním teprotumumabu a počas používania teprotumumabu pod primeranou glykemickou kontrolou (pozri časť 4.8). Monitorovanie hladiny glukózy v krvi sa odporúča počas 6 mesiacov po ukončení liečby teprotumumabom.

Exacerbácia už existujúceho zápalového ochorenia čriev (*Inflammatory Bowel Disease, IBD*)

Teprotumumab môže spôsobiť exacerbáciu už existujúceho zápalového ochorenia čriev (IBD). U pacientov s IBD je potrebné sledovať zhoršenie (vzplanutie) ochorenia. Pri podozrení na exacerbáciu IBD sa má zvážiť prerušenie liečby. Pacienti s už existujúcim zápalovým ochorením čriev boli vylúčení z klinických štúdií (pozri časť 4.8).

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas a najmenej 6 mesiacov po poslednom podaní teprotumumabu (pozri časť 4.6).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri používaní

Pacientov treba upozorniť, aby počas liečby teprotumumabom prestali fajčiť a vyhýbali sa zvukom vysokej intenzity. Pred podaním teprotumumabu a počas podávania teprotumumabu sa má primerane kontrolovať krvný tlak.

Edukačné materiály

Všetci lekári, ktorí plánujú predpisovať TEPEZZU, musia zabezpečiť, aby obdržali a oboznámili sa s edukačnými materiálmi pre zdravotníckych pracovníkov. Lekári musia s pacientom prediskutovať prínosy a riziká tohto lieku a poskytnúť mu príručku pre pacienta. Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky poruchy sluchu. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu a v prípade otehotnenia musia okamžite kontaktovať svojho ošetrojúceho lekára.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 1,05 mg polysorbátu 20 v každom 10,5 ml rekonštituovaného objemu. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Keďže sa teprotumumab vylučuje z obehu proteolytickým katabolizmom, neočakávajú sa žiadne metabolické interakcie s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu (metódy, ktorých výsledkom je menej ako 1 % miera tehotenstva) pred začatím liečby, počas liečby a 6 mesiacov po poslednom podaní teprotumumabu.

Gravidita

Dostatočné údaje o použití teprotumumabu u gravidných žien nie sú k dispozícii.

Štúdie na zvieratách preukázali vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3).

Na základe mechanizmu účinku inhibujúceho receptor inzulínu podobného rastového faktora 1 (*Insulin like Growth Factor-1 Receptor*, IGF-1R) a teratogénnych účinkov pozorovaných vo vývojových štúdiách na zvieratách môže teprotumumab spôsobiť vrodené malformácie, ako je spomalenie rastu plodu a vývojové anomálie, keď sa podáva počas gravidity (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je TEPEZZA kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ak pacientka počas používania TEPEZZY otehotnie, liečba sa má prerušiť a pacientku treba upozorniť na možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa teprotumumab vylučuje do ľudského mlieka. Teprotumumab vyvolal vývojovú toxicitu u zvierat (pozri časť 5.3). Preto sa ako preventívne opatrenie nemá teprotumumab používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na vyhodnotenie účinku teprotumumabu na fertilitu u ľudí sa neuskutočnili. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3). Medzi účastníkmi vo fertilnom veku boli počas klinických skúšaní hlásené poruchy menštruácie (amenorea, dysmenorea, silné menštruačné krvácanie, hypomenorea, nepravidelná menštruácia) (pozri časť 4.8).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TEPEZZA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri použití teprotumumabu bola hlásená únava a bolesti hlavy (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú svalové kŕče (27,6 %), hnačka (14,5 %), alopecia (13,2 %), hyperglykémia (13,2 %), únava (12,5 %), nauzea (10,5 %) a bolesť hlavy (10,5 %).

Medzi najdôležitejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie patria diabetická ketoacidóza (0,7 %), konduktívna hluchota (0,7 %), hluchota (1,3 %), jednostranná hluchota (0,7 %), hnačka (0,7 %), reakcia súvisiaca s infúziou (0,7 %), diabetes mellitus (2,6 %) a zápalové ochorenie čriev (0,7 %) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach a odvodené zo spontánných hlásení sú uvedené nižšie v tabuľke 1. Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na 4 placebom kontrolovaných štúdiách s 285 pacientmi (teprotumumab = 152 pacientov; placebo = 133 pacientov). Pacienti boli vystavení pôsobeniu teprotumumabu počas mediánu 148 dní. Frekvencie nežiaducich reakcií z klinických skúšaní sú založené na frekvenciách nežiaducich účinkov zo všetkých príčin, pričom za časťou nežiaducich účinkov môžu byť iné príčiny ako liek, napr. ochorenie, iné liečby alebo nesúvisiace príčiny.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (> 1/10)	Časté (> 1/100 až < 1/10)	Menej časté (> 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme/z dostupných údajov
Infekcie a nákazy		COVID-19			
Poruchy metabolizmu a výživy		diabetes mellitus ¹ , hyperglykémia ¹ , zvýšená hladina glukózy v krvi ¹ , zvýšený glykozylovaný hemoglobín ¹ , porucha glukózovej tolerancie ¹	diabetická ketoacidóza ¹		hyperosmolárny hyperglykemický stav ^{1,2}
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	dysgeúzia			
Poruchy ucha a labyrintu		hluchota, hypakúzia, senzorineurálna porucha sluchu, autofónia, dysfunkcia Eustachovej trubice, tuba patens, nepríjemné pocity v uchu, tinitus	konduktívna hluchota, jednostranná hluchota, hyperakúzia, porucha blanky bubienka		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nevoľnosť		zápalové ochorenie čriev ¹		

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (> 1/10)	Časté (> 1/100 až < 1/10)	Menej časté (> 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme/z dos- tupných údajov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia	suchá pokožka, porucha nechtového lôžka, zmena farby nechtov, onychoklázia, madaróza	zarastajúci necht		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		amenorea, hypomenorea, dysmenorea, nepravidelná menštruácia, silné menštruačné krvácanie			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		pokles hmotnosti			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcie súvisiace s infúziou ¹			

¹ Pozri nižšie opis vybraných nežiaducich reakcií

² Pozorované po uvedení lieku na trh – frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou sa pozorovali u 3,9 % pacientov liečených teprotumumabom a všetky boli miernej alebo strednej intenzity a prechodné a v prípade potreby boli úspešne zvládnuté antihistaminikami a/alebo kortikosteroidmi. Informácie o tom, ako postupovať v prípade reakcií súvisiacich s infúziou, pozri v častiach 4.2 a 4.4.

Porucha sluchu

V klinických štúdiách porucha sluchu zahŕňa aj stratu sluchu [hypakúzia (5,3 %), tinitus (3,3 %), hluchota (1,3 %), senzorineurálna porucha sluchu (1,3 %) a jednostranná hluchota (0,7 %), dysfunkcia Eustachovej trubice (1,3 %), tuba patens (1,3 %), autofónia (1,3 %), hyperakúzia (0,7 %) a porucha blanky bubienka (0,7 %)]. Jeden pacient (0,7 %) s už existujúcou poruchou sluchu hlásil príhodu senzorineurálnej poruchy sluchu, ktorá viedla k vysadeniu teprotumumabu. Jeden pacient (0,7 %) s už existujúcou poruchou sluchu navyše hlásil závažnú príhodu konduktívnej hluchoty, ktorá tiež viedla k prerušeniu liečby teprotumumabom. Informácie o klinickom manažmente poruchy sluchu pozri časť 4.4.

Hyperglykémia

V klinických štúdiách boli hyperglykémia (5,3 %) a udalosti spojené s hyperglykémiou vrátane zvýšenej hladiny glukózy v krvi (3,3 %), diabetu mellitus (2,6 %), poruchy glukózovej tolerancie (1,3 %), zvýšeného glykozylovaného hemoglobínu (2,0 %) mierne alebo stredne závažné a podľa potreby boli manažované liekmi používanými na kontrolu glykémie. U pacienta, ktorý dostal jednu dávku teprotumumabu, bola hlásená jedna udalosť diabetickej ketoacidózy (0,7 %). Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady hyperosmolárneho hyperglykemického stavu. Prípady diabetu mellitus, diabetickej ketoacidózy a hyperosmolárneho hyperglykemického stavu sa vyskytli u pacientov s už existujúcim diabetom alebo prediabetom a inými komorbiditami. U pacientov s už existujúcim diabetom alebo prediabetom sa môžu zaznamenať zvýšené hyperglykemické výkyvy, keďže inzulínové a IGF-1 receptory sú homologické a zdieľajú downstreamové signálne dráhy. Odporúčania na zvládnutie hyperglykémie sú uvedené v časti 4.4.

Zápalové ochorenie čriev (IBD)

V štúdií TED01RV bola u účastníka liečeného teprotumumabom, ktorý mal už existujúce IBD, zaznamenaná závažná hnačka. Táto závažná nežiaduca reakcia (0,7 %) viedla k prerušeniu liečby, pozri časť 4.4.

Alopécia a madaróza

V klinických štúdiách sa u 13,2 % pacientov liečených teprotumumabom vyskytla alopécia a u 2,0 % sa vyskytla madaróza. Väčšina prípadov bola mierna. U pacientov sa môže po ukončení liečby teprotumumabom objaviť pretrvávajúce vypadávanie vlasov.

Svalové kŕče

V klinických štúdiách boli svalové kŕče najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami, ktoré sa vyskytli u 27,6 % pacientov. Niektoré z týchto udalostí sa vyvinuli viac ako 4 mesiace po poslednej infúzii a pretrvávali viac ako 3 mesiace. Väčšina udalostí bola mierna, prechodná, obmedzená a dala sa manažovať bez potreby prerušenia liečby teprotumumabom.

Onychoklázia

V klinických štúdiách sa onychoklázia hlásila u 2,0 % pacientov a niektoré z týchto udalostí pretrvávali viac ako 3 mesiace.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Pri predávkovaní teprotumumabom nie je známe žiadne antidotum. Liečba pozostáva z vysadenia lieku a podpornej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, monoklonálne protilátky, ATC kód: L04AG13

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku teprotumumabu u pacientov s TED nebol úplne charakterizovaný. Teprotumumab sa viaže na IGF-1R a blokuje jeho aktiváciu a signalizáciu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť teprotumumabu sa hodnotila u 287 pacientov s endokrinnou orbitopatiou v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J a HZNP-TEP-403).

Vo všetkých štúdiách dostávali pacienti teprotumumab podávaný v rámci prvej intravenózne infúzie v dávke 10 mg/kg, po ktorej nasledovali infúzie v dávke 20 mg/kg každé 3 týždne, celkovo 8 infúzií.

Pacienti mali byť eutyroidní alebo ich hladiny tyroxínu a voľného trijódtyronínu mali byť na úrovni menej ako 50 % nad alebo pod normálnymi limitmi. Pacienti s optickou neuropatiou boli vylúčení.

Pacienti, ktorí dostávali imunosupresívnu liečbu (vrátane rituximabu, tocilizumabu alebo akéhokoľvek iného nesteroidného imunosupresíva v priebehu 3 mesiacov pred skríningom), ako aj pacienti, ktorí používali perorálne alebo intravenózne steroidy v priebehu 4 týždňov pred skríningom, sa nemohli zúčastniť štúdií. Okrem toho boli vylúčení aj pacienti, ktorí podstúpili orbitálne ožarovanie alebo akúkoľvek chirurgickú liečbu endokrinnnej orbitopatie.

Aktívna endokrinná orbitopatia

Štúdie TED01RV, OPTIC a OPTIC-J zahŕňali 225 pacientov vo veku 18 rokov a starších s aktívnou endokrinnou orbitopatiou (111 randomizovaných na teprotumumab a 114 na placebo).

U pacientov s aktívnou endokrinnou orbitopatiou (*Thyroid Eye Disease*, TED) bol priemerný čas od diagnózy TED 5,74 mesiaca, priemerný exoftalmus pre sledované oko 22,52 mm a priemerné skóre klinickej aktivity CAS pre sledované oko 5,0.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia študovanej populácie v štúdiách TED01RV, OPTIC a OPTIC-J boli: medián veku 52,0 rokov (rozpätie: 20 až 79); 14,2 % pacientov vo veku 65 rokov alebo starších; 72,4 % ženy; 76,0 % nefajčiarov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdií fázy II TED01RV bol celkový podiel osôb reagujúcich na liečbu definovaný ako percento účastníkov so znížením CAS o ≥ 2 body a so zlepšením exoftalmického nálezu o ≥ 2 mm oproti východiskovej hodnote v sledovanom oku za predpokladu, že nedôjde k zodpovedajúcemu zhoršeniu (zvýšenie CAS o ≥ 2 body alebo zvýšenie exoftalmu o ≥ 2 mm v druhom oku) v 24. týždni.

Výsledky účinnosti štúdie TED01RV sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Prehľad parametrov účinnosti v štúdií TED01RV v 24. týždni (populácia ITT)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	Hodnota p
Primárny cieľový ukazovateľ				
Celkový podiel osôb reagujúcich na liečbu, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Sekundárne cieľové ukazovatele^b				
Exoftalmus v sledovanom oku (mm), priemer LS	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS v sledovanom oku, priemer LS	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Zmena funkcie zraku od východiskovej hodnoty podľa GO-QoL, priemer LS	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS (*Clinical Activity Score*) = skóre klinickej aktivity; IS = interval spoľahlivosti; ITT (*Intent-To-Treat*) = analýza podľa princípu zamýšľaného liečenia; GO-QoL (*Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*) = kvalita života s Gravesovou oftalmopatiou; LS (*Least Squares*) = metóda odhadu podľa najmenších štvorcov
 Poznámka: zobrazené výsledky sú výsledky pre sledované oko pre celkový podiel reagujúcich osôb a zmenu exoftalmu oproti východiskovej hodnote.

^a Hodnota p bola získaná z modelu logistickej regresie, pričom liečba a fajčiarsky status poslúžili ako kovarianty. Pomer pravdepodobnosti teprotumumabu oproti placebo bol 8,86 (95 % IS [3,29; 23,83]).

^b Pokiaľ ide o sekundárne cieľové ukazovatele, výsledky analýzy boli získané zo zmiešaného modelu pre opakované merania (MMRM) s neštruktúrovanou kovariančnou maticou, pričom sa ako nemenné vplyvy použili liečba, fajčiarsky status, východisková hodnota, návšteva, interakcia liečby a návštevy, ako aj interakcia návštevy a východiskovej hodnoty. Zmena od východiskovej hodnoty rovná nule bola pripísaná pri prvej východiskovej návšteve u pacientov, ktorí nemali žiadne hodnotenie po východiskovej hodnote.

Poznámka: pri analýze premenných GO-QoL je transformované skóre súčtom skóre jednotlivých otázok na stupnici od 0 (najhorší zdravotný stav) do 100 (najlepší zdravotný stav).

Po 48 týždňoch po ukončení liečby si 14 z 29 osôb reagujúcich na liečbu exoftalmu (48,3 %) v skupine s teprotumumabom zachovalo stav odpovede a u 11 z 29 (37,9 %) došlo k relapsu. Relaps bol definovaný ako zvýšenie exoftalmu o ≥ 2 mm oproti 24. týždňu v sledovanom oku.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdiách fázy III OPTIC a OPTIC-J bol podiel osôb reagujúcich na liečbu exoftalmu v 24. týždni (definovaný ako podiel pacientov s redukciou exoftalmu o ≥ 2 mm oproti východiskovej hodnote v sledovanom oku, bez zhoršenia (zvýšenie o ≥ 2 mm) exoftalmu v druhom oku).

Výsledky účinnosti v štúdiách OPTIC a OPTIC-J sú zhrnuté v tabuľkách 3 a 4.

Tabuľka 3. Prehľad parametrov účinnosti v štúdii OPTIC v 24. týždni (ITT populácia)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	Hodnota p
Primárny cieľový ukazovateľ				
Podiel osôb reagujúcich na liečbu exoftalmu, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Sekundárne cieľové ukazovatele				
Celkový podiel osôb reagujúcich na liečbu, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
Podiel osôb reagujúcich na liečbu podľa CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Zmena exoftalmu od východiskovej hodnoty (mm) do 24. týždňa, LS priemer	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Podiel osôb s diplopiou reagujúcich na liečbu, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Zmena funkcie zraku od východiskovej hodnoty podľa GO-QoL, priemer LS	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	Hodnota p
Zmena vzhľadu od východiskovej hodnoty podľa GO-QoL, priemer LS	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = skóre klinickej aktivity; IS = interval spoľahlivosti; GO-QoL = kvalita života s Gravesovou oftalmopatiou;

ITT = analýza podľa princípu zamýšľaného liečenia; LS = metóda odhadu podľa najmenších štvorcov

Poznámka: výsledky uvedené nižšie sa týkajú sledovaného oka z hľadiska podielu osôb reagujúcich na liečbu exoftalmu, celkového podielu osôb reagujúcich na liečbu, podielu osôb reagujúcich na liečbu podľa CAS a podielu osôb s diplopiou reagujúcich na liečbu.

Celkový podiel reagujúcich osôb = Celkový počet reagujúcich osôb je definovaný ako počet pacientov, ktorí dosiahli zníženie skóre CAS o ≥ 2 body a pokles exoftalmu o ≥ 2 mm oproti východiskovej hodnote, pričom v druhom oku nedošlo k zhoršeniu skóre CAS alebo exoftalmu (zvýšeniu o ≥ 2 body/mm) v 24. týždni.

Podiel osôb reagujúcich na liečbu podľa CAS = Počet reagujúcich osôb definovaný ako počet pacientov, u ktorých sa skóre CAS znížilo na 0 alebo 1 v 24. týždni.

Podiel osôb s diplopiou reagujúcich na liečbu = Počet reagujúcich osôb s diplopiou je definovaný ako počet pacientov, ktorí dosiahli zníženie diplopie v sledovanom oku o ≥ 1 stupeň bez zhoršenia v druhom oku aspoň o jeden stupeň v 24. týždni.

^a Cochranov–Mantelov–Haenszelov (CMH) test stratifikovaný podľa fajčiarskeho statusu (fajčiar vs. nefajčiar).

^b Výsledky získané analýzou zmiešaného modelu pre opakované merania (MMRM) s neštruktúrovanou kovariančnou maticou, pričom model zahŕňal východiskovú hodnotu, fajčiarsky status, liečnú skupinu, návštevu, interakciu návštevy s liečbou a interakciu návštevy s východiskovou hodnotou. Zmena od východiskovej hodnoty rovná 0 bola pripísaná pri prvej návšteve po východiskovej hodnote u každého pacienta, ktorý nemal žiadnu hodnotu po východiskovej hodnote.

^c Hodnotené iba u pacientov, ktorí mali diplopiu na začiatku štúdie.

Z 34 pacientov reagujúcich na liečbu exoftalmu v 24. týždni došlo u 10 (29,4 %) k recidíve počas 48-týždňového sledovania po ukončení liečby. Z 21 pacientov, ktorí boli hodnotení v 72. týždni, si 19 (90,5 %) zachovalo stav odpovede.

Tabuľka 4. Prehľad parametrov účinnosti v štúdiu OPTIC-J v 24. týždni (ITT populácia)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	Hodnota p
Primárny cieľový ukazovateľ				
Podiel osôb reagujúcich na liečbu exoftalmu, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Sekundárne cieľové ukazovatele				
Celkový podiel osôb reagujúcich na liečbu, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
Podiel osôb reagujúcich na liečbu podľa CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Zmena exoftalmu od východiskovej hodnoty, priemer LS	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = skóre klinickej aktivity; IS = interval spoľahlivosti; ITT = analýza podľa princípu zamýšľaného liečenia; LS = metóda odhadu podľa najmenších štvorcov

Poznámka: výsledky uvedené nižšie sa týkajú sledovaného oka z hľadiska podielu osôb reagujúcich na liečbu exoftalmu, celkového podielu osôb reagujúcich na liečbu a podielu osôb reagujúcich na liečbu podľa CAS.

Celkový podiel reagujúcich osôb = Celkový počet reagujúcich osôb je definovaný ako počet pacientov, ktorí dosiahli zníženie skóre CAS o ≥ 2 body a pokles exoftalmu o ≥ 2 mm oproti východiskovej hodnote, pričom v druhom oku nedošlo k zhoršeniu (zvýšeniu o ≥ 2 body/mm) v 24. týždni.

Podiel osôb reagujúcich na liečbu podľa CAS = Počet reagujúcich osôb definovaný ako počet pacientov, u ktorých sa skóre CAS znížilo na 0 alebo 1 v 24. týždni.

^a Hodnota p bola odhadnutá pomocou Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu upraveného o stratifikačný faktor randomizácie (fajčiarsky status).

^b Hodnota p pochádza z analýzy opakovaných meraní zmiešaného modelu s neštruktúrovanou maticou variančno-kovariančnou maticou, pričom závislou premennou bola zmena oproti východiskovej hodnote a kovariáty zahŕňali: východiskovú hodnotu, liečnú skupinu, fajčiarsky status, návštevu, interakciu medzi návštevou a liečbou, interakciu medzi návštevou a východiskovou hodnotou.

Chronická endokrinná orbitopatia

Štúdia fázy IV (HZNP-TEP-403) zahŕňala 62 pacientov s chronickou endokrinnou orbitopatiou (42 randomizovaných na teprotumumab a 20 na placebo). U pacientov s chronickou endokrinnou orbitopatiou (*Thyroid Eye Disease*, TED) bol priemerný čas od diagnózy TED 5,18 roka, priemerný exoftalmus pre sledované oko 24,40 mm a priemerné CAS pre sledované oko 0,4. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia študovanej populácie boli: medián veku 49 rokov (rozpätie: 18 až 75 rokov); 85,5 % pacientov mladších ako 65 rokov, 14,5 % pacientov starších ako 65 rokov; 80,6 % žien a 87,1 % nefajčiarov.

Primárny cieľový ukazovateľ v štúdiu HZNP-TEP-403 bola priemerná zmena exoftalmu oproti východiskovej hodnote v sledovanom oku v 24. týždni. Prvým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb reagujúcich na liečbu exoftalmu definovaný ako percento účastníkov so znížením exoftalmu v sledovanom oku o ≥ 2 mm oproti východiskovej hodnote, bez zhoršenia (zvýšenie o ≥ 2 mm) exoftalmu v druhom oku v 24. týždni.

Výsledky účinnosti HZNP-TEP-403 sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Prehľad parametrov účinnosti v štúdiu HZNP-TEP-403 v 24. týždni (ITT populácia)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	Hodnota p
Primárny cieľový ukazovateľ				
Zmena exoftalmu od východiskovej hodnoty v 24. týždni, LS priemer	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
Sekundárne cieľové ukazovatele				
Podiel osôb reagujúcich na liečbu exoftalmu, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Zmena funkcie zraku od východiskovej hodnoty podľa GO-QoL, priemer LS	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

IS = interval spoľahlivosti; GO-QoL = kvalita života s Gravesovou oftalmopatiou; ITT = analýza podľa princípu zamýšľaného liečenia; LS = metóda odhadu podľa najmenších štvorcov

Poznámka: v prípade podielu osôb reagujúcich na liečbu bol účastník, ktorému chýbalo hodnotenie v 24. týždni, považovaný za pacienta bez odpovede.

Poznámka: zobrazené výsledky sa týkajú sledovaného oka z hľadiska zmeny exoftalmu oproti východiskovej hodnote v 24. týždni a podielu osôb reagujúcich na liečbu exoftalmu.

^a Hodnota p pochádza z analýzy opakovaných meraní zmiešaného modelu s neštruktúrovanou variančno-kovariančnou maticou, pričom závislou premennou bola zmena oproti východiskovej hodnote a kovariáty zahŕňali: východiskovú hodnotu, liečenú skupinu, návštevu, interakciu medzi návštevou a liečbou, interakciu medzi návštevou a východiskovou hodnotou.

^b Hodnota p vychádza z Fisherovho exaktného testu. Referenčná skupina pre analýzu bola skupina s placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TEPEZZOU vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s endokrinnou orbitopatiou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Immunogenicita

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdiu (OPTIC), v ktorej sa teprotumumab podával intravenózne počas 24 týždňov účastníkom s aktívnou TED, malo 4,9 % (2 zo 41) účastníkov pozitívne testy na prítomnosť viažucich protilátok proti lieku (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) pri návštevách po východiskovej hodnote. Nezistil sa žiadny zjavný vplyv ADA na účinnosť, bezpečnosť alebo farmakokinetiku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika teprotumumabu bola opísaná pomocou dvojkompartimentového populačného farmakokinetického (FK) modelu. Na základe údajov od 10 zdravých osôb (dávka 1 500 mg) po jednorazovom intravenóznom podaní a 176 pacientov s TED (prvá infúzia 10 mg/kg, nasledovaná 7 opakovanými dávkami 20 mg/kg každé 3 týždne) teprotumumab vykazuje farmakokinetiku úmernú dávke. Pri odporúčanom dávkovacom režime (prvá infúzia 10 mg/kg, nasledovaná 7 opakovanými dávkami 20 mg/kg každé 3 týždne) bola priemerná ($\pm$ SD) odhadovaná hodnota AUC_{ss} teprotumumabu 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ h/ml, maximálnej koncentrácie $C_{max,ss}$ 675 ($\pm$ 147) μ g/ml a minimálnej koncentrácie $C_{min,ss}$ 159 ($\pm$ 38) μ g/ml.

Distribúcia

Pri odporúčanom dávkovacom režime teprotumumabu bola priemerná FK odhadovaná hodnota ($\pm$ SD) distribučného objemu 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Biotransformácia

Metabolizmus teprotumumabu nie je úplne charakterizovaný. Predpokladá sa však, že prebieha prostredníctvom proteolýzy.

Eliminácia

Pri odporúčanom dávkovacom režime teprotumumabu bola odhadovaná priemerná populačná FK hodnota ($\pm$ SD) pre klírens teprotumumabu 0,27 ($\pm$ 0,07) l/deň a pre polčas eliminácie bola hodnota 22 dní ($\pm$ 4).

Špecifické populácie

Po podaní teprotumumabu neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike teprotumumabu v závislosti od veku pacienta (18 – 80 rokov), pohlavia, etnickej príslušnosti, funkcie obličiek, hladiny bilirubínu, hladiny aspartátaminotransferázy (AST) alebo alanínaminotransferázy (ALT). U pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene sa úprava dávky nepovažuje za potrebnú (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u opíc makaka dlhochvostého (*Cynomolgus*) sa pri expozícii podobnej expozícii u ľudí pri navrhovanej klinickej dávke vyskytla neškodná, reverzibilná atrofia týmusu, znížená hladina sérovej alkalickej fosfatázy a nižší prírastok telesnej hmotnosti.

Karcinogenická a mutagenická

Karcinogénny alebo mutagénny potenciál teprotumumabu nebol hodnotený.

Fertilita

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u opíc makaka dlhochvostého (*Cynomolgus*) neboli pozorované žiadne toxické účinky ani histopatologické zmeny na reprodukčných orgánoch samcov alebo samíc.

Embryofetálna toxicita

V štúdiu embryofetálneho vývoja bola siedmim gravidným makakom dlhochvostým (*Cynomolgus*) intravenózne podaná jedna dávka teprotumumabu (8,3-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí na základe AUC) raz týždenne od 20. dňa gravidity až do jej ukončenia. Výskyt potratov bol vyšší v skupine liečenej teprotumumabom (2 zo 7 plodov; 28,6 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou (1/6;

16,7 %). Teprotumumab mal za následok znížený rast plodu počas gravidity, zníženú veľkosť a hmotnosť plodu pri cisárskom reze, zníženú hmotnosť a veľkosť placenty, znížený objem plodovej vody. U všetkých exponovaných plodov sa pozorovali viaceré vonkajšie a skeletálne abnormality, vrátane: deformovaného tvaru lebky, úzko posadených očí, mikrognácie, zúženého a zašpicateného nosa, porúch osifikácie lebečných kostí, sterna, karpálnych a tarzálnych kostí, ako aj zubov. Testovaná dávka bola na úrovni dávky bez pozorovaného nežiaduceho účinku pre matku.

Na základe mechanizmu účinku teprotumumabu, ktorý spočíva v inhibícii signalizácie IGF-1R, môže expozícia teprotumumabu spôsobiť poškodenie plodu.

Toxicita u juvenilných zvierat

U juvenilných opíc makaka dlhochvostého (*Cynomolgus*) (vo veku 11 – 14 mesiacov) viedlo podávanie teprotumumabu počas 13 týždňov k zníženiu kostnej hmoty (obsahu a hustoty kostných minerálov), úzkym kostiam s tenšími kortikálnymi časťami v dôsledku obmedzenej periostálnej expanzie a k zníženému prírastku telesnej hmotnosti, pričom niektoré z týchto účinkov boli čiastočne reverzibilné po 13 týždňoch zotavenia. Tieto nálezy boli pozorované pri expozíciách podobných tým, ktoré sa očakávajú u dospelých pacientov pri navrhovanej klinickej dávke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
monohydrát histidínium-chloridu
polysorbát 20 (E432)
dihydrát trehalózy

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Lyofilizovaný prášok v neotvorenej injekčnej liekovke

4 roky

Rekonštituovaný a nariedený infúzny roztok

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku v injekčnej liekovke bola preukázaná po dobu až 4 hodín pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) alebo po dobu až 48 hodín pri skladovaní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku v infúznom vaku bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, po ktorých nasleduje 24 hodín pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a dobu skladovania pred použitím zodpovedá používateľ. Pokiaľ rekonštitúcia a riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, doba skladovania pri teplote 2 °C až 8 °C nemá zvyčajne presiahnuť 24 hodín. Ak bol liek pred podaním skladovaný v chlade, nariedený roztok má mať pred infúziou izbovú teplotu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I so sivou zátkou (flurotekom potiahnutý chlórbutyl) a hliníkovým tesnením s matným červeným polypropylénovým odtrhávacím viečkom.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

TEPEZZU má pripravovať zdravotnícky pracovník za použitia aseptickkej techniky na zabezpečenie sterility pripraveného roztoku.

Po rekonštitúcii je teprotumumab takmer bezfarebný alebo mierne hnedý, číry až opalescenčný roztok, ktorý neobsahuje cudzie častice. Pred podaním je potrebné skontrolovať, či sa v rekonštituovanom roztoku nenachádzajú nejaké častice a či nedošlo k zmene sfarbenia. Ak sú v roztoku prítomné častice alebo došlo k zmene sfarbenia, injekčná liekovka sa musí zlikvidovať. Podrobnosti o stabilite po rekonštitúcii sú uvedené v časti 6.3.

Príprava lieku pred podaním

Krok 1: vypočítajte dávku (mg) a určite počet potrebných injekčných liekoviek na podanie dávky 10 mg/kg alebo 20 mg/kg podľa hmotnosti pacienta. Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg teprotumumabu.

Krok 2: použitím vhodnej aseptickkej techniky rekonštituuje každú injekčnú liekovku pridaním 10 ml vody na injekcie. Dbajte na to, aby prúd rozpúšťadla nesmeroval priamo na lyofilizovaný prášok, ktorý má vzhľad podobný stlačenému koláču. Injekčnou liekovkou netraste, ale roztok jemne premiešavajte otáčaním injekčnej liekovky, kým sa lyofilizovaný prášok nerozpustí. Rekonštituovaný roztok má celkový objem 10,5 ml. Na získanie 500 mg odoberte 10,5 ml rekonštituovaného roztoku. Po rekonštitúcii má výsledná koncentrácia hodnotu 47,6 mg/ml.

Krok 3: rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním infúzie ďalej nariediť v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Na prípravu nariadeného roztoku použite 100 ml infúzne vaky pre dávku menšiu ako 1 800 mg a 250 ml infúzne vaky pre dávku rovnú alebo vyššiu ako 1 800 mg. Na udržanie konštantného objemu v infúznom vaku sa má použiť sterilná injekčná striekačka a ihla na odstránenie vypočítaného objemu ekvivalentného množstvu rekonštituovaného roztoku, ktorý sa do vaku pridá. Odobratý objem 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného sa musí zlikvidovať.

Krok 4: odoberte požadovaný objem z rekonštituovanej injekčnej liekovky (liekoviek) na základe hmotnosti pacienta (v kg) a preneste ho do intravenózneho vaku obsahujúceho infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nariedený roztok jemne premiešajte otáčaním vaku. Vakom netraste. Ak bol liek pred podaním skladovaný v chlade, pred infúziou počkajte, kým dosiahne izbovú teplotu. Pri príprave roztoku je potrebné zabezpečiť sterilitu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Medzi teprotumumabom a infúznymi vakmi alebo intravenóznymi podávacími súpravami vyrobenými z polyetylénu (PE), polyvinylchloridu (PVC), polyuretánu (PUR) alebo polyolefinu (PO) neboli pozorované žiadne inkompatibility.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1941/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júna 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA
ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Dánsko

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred použitím TEPEZZY v ktoromkoľvek členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) musí dohodnúť s príslušnou národnou kompetentnou autoritou na obsahu a forme edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Edukačný program je zameraný na:

- Poskytovanie informácií zdravotníckym pracovníkom o rizikách poruchy sluchu a embryofetálnej toxicity.
- Poskytovanie informácií pacientom o rizikách poruchy sluchu a embryofetálnej toxicity.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa TEPEZZA uvádza na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci zapojení do starostlivosti o pacientov, ktorí budú liečení TEPEZZOU, prístup k nasledujúcemu edukačnému balíku:

- Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov
- Informačný balík pre pacienta

Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

- **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov**

- Informácie o bezpečnosti TEPEZZY v súvislosti s poruchou sluchu a embryofetálnou toxicitou.
- Riešenie včasných prejavov a príznakov poruchy sluchu.
- Pred rozhodnutím o liečbe TEPEZZOU lekár s pacientom prediskutuje nasledujúce:
 - Poskytnutie podrobných informácií o prejavoch a príznakoch, na ktoré je potrebné sa zamerať, pretože TEPEZZA môže spôsobiť poruchy sluchu.
 - Požiadavku na sledovanie poruchy sluchu a primeraný manažment.
 - Ak sa u pacienta vyskytnú zmeny sluchu, je potrebné, aby čo najskôr vyhľadal lekársku pomoc.
 - TEPEZZA môže poškodiť nenarodený plod.
 - Pacientky, ktoré zvažujú liečbu TEPEZZOU musia lekára informovať, ak sú tehotné.
 - Dôležitosť používania vhodnej antikoncepcie počas liečby TEPEZZOU.
 - Pacientky liečené TEPEZZOU musia tehotenstvo bezodkladne oznámiť lekárovi.
 - Zdravotnícky pracovník poskytne pacientovi príručku pre pacienta a písomnú informáciu pre používateľa.

Informačný balík pre pacienta:

- Písomná informácia pre používateľa
- Príručka pre pacienta

- **Príručka pre pacienta:**

- Opis rizika poruchy sluchu a hlavných prejavov a príznakov.
- Opis postupu v prípade výskytu prejavov a príznakov poruchy sluchu.
- Informácie o vyšetrení sluchu lekárom pred, počas a po liečbe TEPEZZOU.

- Pokyny, aby v prípade problémov so sluchom alebo zhoršenia existujúcich problémov so sluchom vyhľadali lekársku pomoc.
- Informácie o riziku poškodenia nenarodeného dieťaťa.
- Pokyny, aby pred začatím liečby TEPEZZOU informovali lekára o tehotenstve.
- Pokyny týkajúce sa vhodnej antikoncepcie počas liečby TEPEZZOU.
- Pokyny, aby bezodkladne oznámili lekárovi, ak počas používania TEPEZZY otehotnejú.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

TEPEZZA 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
teprotumumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg teprotumumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 47,6 mg/ml teprotumumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Histidín, monohydrát histidínium-chloridu, polysorbát 20 (E432), dihydrát trehalózy. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1941/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzat' informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU

TEPEZZA 500 mg prášok na koncentrát
teprotumumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg teprotumumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 47,6 mg/ml teprotumumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Histidín, monohydrát histidíniu-chloridu, polysorbát 20 (E432), dihydrát trehalózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

i.v. po rekonštitúcii a zriedení
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti zriedeného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1941/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

TEPEZZA 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok teprotumumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je TEPEZZA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú TEPEZZU
3. Ako sa TEPEZZA podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TEPEZZU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TEPEZZA a na čo sa používa

TEPEZZA obsahuje teprotumumab, typ proteínu (monoklonálna protilátka).

Tento liek sa používa u dospelých na liečbu stredne závažnej až závažnej endokrinnnej orbitopatie (*Thyroid Eye Disease*, TED).

TED je autoimunitný stav, pri ktorom imunitný systém (prirodzený obranný mechanizmus tela) napáda svaly a tuk okolo očí. Vo svaloch a tuku okolo očí sa nachádza proteín nazývaný receptor inzulínu podobného rastového faktora 1 (*Insulin like Growth Factor-1 Receptor*, IGF-1R). U ľudí s TED aktivuje imunitný systém IGF-1R, čo spôsobuje zápal a opuch, ktorý môže vytlačiť oči dopredu a spôsobiť tak ich vypúlenie. Môže viesť aj k dvojitému videniu a v závažných prípadoch môže spôsobiť trvalé poškodenie zraku.

Liečivom v TEPEZZE je teprotumumab, ktorý blokuje proteín IGF-1R, čím bráni imunitnému systému v napádaní svalových a tukových tkanív okolo očí, čo napomáha znížiť opuch, zmierniť tlak okolo očí a zlepšiť príznaky ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú TEPEZZU

Nepoužívajte TEPEZZU

- ak ste alergický na teprotumumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia“).

Ak si nie ste ničím istý, pred podaním TEPEZZY sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať TEPEZZU, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte alebo ste mali v minulosti problémy so sluchom alebo používate načúvacie prístroje,
- ste citlivý na hlasné zvuky,
- máte diabetes (cukrovka) alebo prediabetes (nábeh na cukrovku),
- máte zápalové ochorenie čriev,
- ste tehotná alebo plánujete otehotnieť,
- fajčíte,
- ste niekedy mali vysoký krvný tlak.

Ešte pred začiatkom liečby by ste mali prestať fajčiť a pred liečbou aj počas nej vám lekár môže monitorovať krvný tlak.

Váš lekár vám vysvetlí prínosy a riziká TEPEZZY a poskytne vám „Príručku pre pacienta“, ktorá vám pomôže pochopiť riziko vzniku problémov so sluchom a potrebu účinnej antikoncepcie počas liečby.

Reakcie súvisiace s infúziou

Počas infúzie a 90 minút po nej vás budú sledovať, aby sa overilo, či sa u vás nevyskytne reakcia na infúziu. Ak sa u vás vyskytnú príznaky reakcie súvisiacej s infúziou, najmä v prípade ich výskytu po období sledovania, oznámte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Príznaky reakcií súvisiacich s infúziou sú uvedené v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia)

TEPEZZA môže spôsobiť zvýšenie hladiny cukru v krvi, najmä ak už máte diabetes alebo prediabetes (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Lekár alebo zdravotná sestra vám budú kontrolovať hladinu cukru v krvi pred začatím liečby, počas liečby a ešte 6 mesiacov po jej ukončení. Ak vám aktuálna liečba diabetu nedostatočne reguluje hladinu cukru v krvi, poraďte sa so svojím lekárom. Je dôležité, aby bola pred začiatkom liečby TEPEZZOU hladina cukru v krvi správne regulovaná.

Problémy so sluchom

TEPEZZA môže spôsobiť problémy so sluchom vrátane závažnej straty sluchu, ktorá môže byť trvalá. Príznaky problémov so sluchom sú uvedené v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“. Ak už trpíte poruchami sluchu, vaše príznaky sa môžu počas liečby alebo po liečbe zhoršiť. Ak kedykoľvek počas liečby spozorujete akékoľvek zmeny sluchu, čo najskôr kontaktujte svojho lekára.

Počas liečby sa vyhýbajte hlasným zvukom. Pred začatím liečby, počas liečby a po jej ukončení sa bude sledovať váš sluch pomocou sluchového testu.

Váš lekár rozhodne, či sú potrebné ďalšie vyšetrenia sluchu, a bude váš sluch sledovať počas 6 mesiacov po ukončení liečby. Ak zaznamenáte stratu sluchu, ktorá si vyžaduje lekárske ošetrenie, ovplyvňuje vašu schopnosť vykonávať každodenné úlohy alebo sa zhoršuje, lekár môže vašu liečbu TEPEZZOU ukončiť.

Zápalové ochorenie čriev

TEPEZZA môže zhoršiť existujúce zápalové ochorenie čriev, zápal hrubého čreva a konečníka, vrátane ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby. Ak počas liečby spozorujete akékoľvek príznaky zhoršenia zápalového ochorenia čriev (pozri časť 4), povedzte to svojmu lekárovi alebo čo najskôr vyhľadajte lekársku pomoc.

Deti a dospievajúci

TEPEZZA sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Bezpečnosť a prínos tohto lieku neboli v tejto populácii pacientov stanovené.

Iné lieky a TEPEZZA

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. To zahŕňa aj lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis a rastlinné lieky.

Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak užívate lieky, ktoré môžu ovplyvniť váš sluch, ako napríklad:

- niektoré antibiotiká (napr. aminoglykozidy alebo vankomycín),
- lieky obsahujúce platínu používané na liečbu rakoviny,
- tablety na odvodnenie (slučkové diuretiká) používané na odstránenie nadbytočnej tekutiny z tela.

Ich používanie spolu s TEPEZZOU môže zvýšiť riziko problémov so sluchom.

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia

Tehotenstvo

Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

Nepoužívajte tento liek, ak ste tehotná. TEPEZZA môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Antikoncepcia

Ak môžete otehotnieť, počas liečby TEPEZZOU a najmenej 6 mesiacov po poslednej liečbe by ste mali používať primeranú antikoncepciu.

Dojčenie

Nepoužívajte tento liek, ak dojčíte. Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do materského mlieka, a riziko pre dojčené dieťa je neznáme. Ak plánujete dojčiť, pred použitím tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby TEPEZZOU môžete pociťovať únavu alebo bolesti hlavy. To môže zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak máte tieto príznaky, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje.

TEPEZZA obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 1,05 mg polysorbátu 20 v každom 10,5 ml objemu. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa TEPEZZA podáva

Tento liek sa podáva v zdravotníckom zariadení pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka.

Dostanete osem infúzií, ktoré vám budú podávať každé tri týždne. Dávka TEPEZZY závisí od vašej telesnej hmotnosti.

Lekár alebo zdravotná sestra vám tento liek podá v podobe intravenózneho infúzie (kvapkanie do žily). O dĺžke trvania infúzie rozhodne váš lekár.

Ak sa podá príliš veľa TEPEZZY

TEPEZZU vám podávajú zdravotnícki pracovníci a je nepravdepodobné, že jej vám podajú príliš veľa. Ak sa tak stane, váš lekár bude u vás sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky vedľajších účinkov a v prípade potreby bude tieto príznaky liečiť.

Ak vynecháte dávku TEPEZZY

Ak vynecháte dávku, ihneď kontaktujte svojho lekára, aby vám poradil a naplánoval s vami ďalšiu návštevu na podanie TEPEZZY. Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku.

Ak ukončíte liečbu TEPEZZOU

Neprerušujte liečbu TEPEZZOU, pokiaľ sa o tom neporadíte so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ihneď oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás počas infúzie alebo po nej vyskytnú ktorýkoľvek z nasledovných príznakov:

Reakcie súvisiace s infúziou (časté, môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

Môžete pociťovať príznaky ako:

- ťažkosti s dýchaním alebo bolesť na hrudníku,
- sčervenanie kože alebo návaly tepla či vyrážka,
- triaška alebo chvenie,
- pocit na vracanie,
- závrat,
- rýchly tlkot srdca,
- strata vedomia.

Okamžite kontaktujte lekára alebo choďte na najbližšiu pohotovosť, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

Veľmi vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia)

TEPEZZA môže spôsobiť nekontrolované zvýšenie hladiny cukru v krvi, najmä ak už máte diabetes alebo prediabetes. Okamžite informujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo navštívte najbližšiu pohotovosť, ak sa u vás objavia prejavy veľmi vysokej hladiny cukru v krvi vrátane nasledujúcich:

- diabetická ketoacidóza (menej časté, môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí) – potenciálne život ohrožujúci stav u ľudí s diabetom, kedy nedostatok inzulínu spôsobuje zvýšenie hladiny cukru a ketónov v krvi. Včasné príznaky zahŕňajú pocit intenzívneho smädu a častejšie močenie. Môžu sa vyskytnúť aj iné príznaky ako nevoľnosť, vracanie, pocit únavy alebo zmätenosti, bolesť žalúdka, rýchlejšie alebo hlbšie dýchanie a dych s ovocnou vôňou;
- hyperosmolárny hyperglykemický stav (neznáme, frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov) – závažný stav, ku ktorému dochádza, keď hladina cukru v krvi extrémne stúpne v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov, čo vedie k ťažkej dehydratácii a zmätenosti.

Čo najskôr kontaktujte lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

Problémy so sluchom

Môžete pociťovať príznaky ako:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- pocit upchatých uší alebo tlak v uchu (nepříjemné pocity v uchu)
- čiastočná alebo úplná strata sluchu
- zvonenie alebo hučanie v ušiach (tinitus)
- počutie vlastného hlasu hlasnejšie ako zvyčajne
- tlmený sluch

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- poškodenie ušného bubienka
- zvýšená citlivosť na určité zvuky

Zhoršenie zápalového ochorenia čriev (menej časté, môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

Príznaky môžu zahŕňať zvýšený počet riedkej stolice s bolesťou žalúdka alebo kŕčmi alebo krvou v stolici.

Pozriete si tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“, kde nájdete ďalšie informácie.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Väčšina z nasledujúcich vedľajších účinkov je mierna až stredne závažná.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- svalové kŕče
- hnačka
- vypadávanie vlasov
- pocit extrémnej únavy alebo nedostatku energie
- pocit na vracanie (nevoľnosť)
- bolesť hlavy

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- suchá pokožka
- zmena vnímania chuti
- COVID-19
- vysoká hladina cukru v krvi
- strata hmotnosti
- diabetes mellitus
- štiepenie, lámanie alebo oddeľovanie nechtov od nechtového lôžka
- vypadávanie obočia alebo mihalníc
- prediabetes
- zmena farby nechtov
- vynechanie jednej alebo viacerých menštruácií
- nepravidelné menštruácie
- silné menštruácie
- slabšie menštruácie
- bolesť alebo kŕče počas menštruácie

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- zarastajúci necht

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať TEPEZZU

TEPEZZU budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky:

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo TEPEZZA obsahuje

- Liečivo je teprotumumab.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg teprotumumabu.

Ďalšie zložky sú histidín, monohydrát histidínium-chloridu, polysorbát 20 (E432) a dihydrát trehalózy. Pozrite si časť 2 „TEPEZZA obsahuje polysorbát“.

Ako vyzerá TEPEZZA a obsah balenia

TEPEZZA je prášok na koncentrát na infúzny roztok, ktorý sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke s gumenou zátkou, ktorá obsahuje 500 mg teprotumumabu. Prášok je biely až sivobiely prášok dodávaný v jednorazovej injekčnej liekovke. Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Výrobca
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амген България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dávkovanie a spôsob podávania

TEPEZZU má pripravovať zdravotnícky pracovník za použitia aseptickkej techniky na zabezpečenie sterility pripraveného roztoku.

Príprava lieku pred podaním

Krok 1: vypočítajte dávku (mg) a určite počet potrebných injekčných liekoviek na podanie dávky 10 mg/kg alebo 20 mg/kg podľa hmotnosti pacienta. Každá injekčná liekovka TEPEZZY obsahuje 500 mg teprotumumabu.

Krok 2: použitím vhodnej aseptickkej techniky rekonštituujte každú injekčnú liekovku pridaním 10 ml vody na injekcie. Dbajte na to, aby prúd rozpúšťadla nesmeroval priamo na lyofilizovaný prášok, ktorý má vzhľad podobný stlačenému koláču. Injekčnou liekovkou netraste, ale roztok jemne premiešavajte otáčaním injekčnej liekovky, kým sa lyofilizovaný prášok nerozpustí. Rekonštituovaný roztok má celkový objem 10,5 ml. Na získanie 500 mg odoberte 10,5 ml rekonštituovaného roztoku. Po rekonštitúcii má výsledná koncentrácia hodnotu 47,6 mg/ml.

Krok 3: rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním infúzie ďalej nariediť v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Na prípravu nariedeného roztoku použite 100 ml infúzne vaky pre dávku menšiu ako 1 800 mg a 250 ml infúzne vaky pre dávku rovnú alebo vyššiu ako 1 800 mg. Na udržanie konštantného objemu v infúznom vaku sa má použiť sterilná injekčná striekačka a ihla na odstránenie objemu ekvivalentného množstvu rekonštituovaného roztoku, ktorý sa do vaku pridá. Odoberatý objem 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného sa musí zlikvidovať.

Krok 4: odoberte požadovaný objem z rekonštituovanej injekčnej liekovky (liekoviek) na základe hmotnosti pacienta (v kg) a preneste ho do intravenózneho vaku obsahujúceho infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nariedený roztok jemne premiešajte otáčaním vaku. Vakom netraste. Ak

bol liek pred podaním skladovaný v chlade, pred infúziou počkajte, kým dosiahne izbovú teplotu. Pri príprave roztoku je potrebné zabezpečiť sterilitu.

Medzi teplotumomabom a infúznymi vakmi alebo intravenóznymi podávacími súpravami vyrobenými z polyetylénu (PE), polyvinylchloridu (PVC), polyuretánu (PUR) alebo polyolefinu (PO) neboli pozorované žiadne inkompatibility.

Vzhľad pri rekonštitúcii

Po rekonštitúcii je TEPEZZA takmer bezfarebný alebo mierne hnedý, číry až opalescenčný roztok, ktorý neobsahuje cudzie častice. Pred podaním je potrebné skontrolovať, či sa v rekonštituovanom roztoku nenachádzajú častice a či nedošlo k zmene sfarbenia. Ak sú v roztoku prítomné častice alebo došlo k zmene sfarbenia, zlikvidujte ho.

Uchovávanie rekonštituovaného a zriedeného infúzneho roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku v injekčnej liekovke bola preukázaná po dobu až 4 hodín pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) alebo po dobu až 48 hodín pri skladovaní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku v infúznom vaku bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, po ktorých nasleduje 24 hodín pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a dobu skladovania pred použitím zodpovedá používateľ. Pokiaľ rekonštitúcia a riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, nemá dobu skladovania pri teplote 2 °C až 8 °C zvyčajne presiahnuť 24 hodín. Ak bol liek pred podaním skladovaný v chlade, nariedený roztok má mať pred infúziou izbovú teplotu.

Spôsob podávania

- Tento liek sa musí podávať ako intravenózna infúzia. Nesmie sa podávať ako intravenózný push alebo bolus.
- Pred infúziou:
 - prášok sa musí rekonštituovať vodou na injekcie.
 - Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej riediť v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- TEPEZZA sa nesmie súbežne podávať s inými liekmi tou istou infúznou súpravou.
- Pri prvých 2 infúziách sa musí zriedený roztok podávať intravenózne počas najmenej 90 minút. Ak je dobre znášaný, minimálny čas pre nasledujúce infúzie sa môže skrátiť na 60 minút.
- Ak nie je 60-minútová infúzia dobre znášaná, minimálny čas pre nasledujúce infúzie má zostať na 90 minútach, rýchlosť infúzie sa má znížiť a pri nasledujúcich infúziách sa odporúča premedikácia.

Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.