

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

TEPEZZA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg teprotumumaba. Teprotumumab je povsem humano monoklonsko protitelo IgG1, ki se proizvaja v celicah ovarija kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) teprotumumaba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 1,05 mg polisorbata 20 v 10,5 ml rekonstituirane vsebine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Bel do belkast liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TEPEZZA je indicirano pri odraslih za zdravljenje zmerne do hude ščitnične orbitopatije (TED – thyroid eye disease).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tem zdravilom mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju ščitnične orbitopatije. Zdravilo mora dajati zdravstveni delavec pod nadzorom zdravnika z dostopom do ustrezne medicinske podpore, potrebne za obvladovanje z infundiranjem povezanih reakcij.

Odmerjanje

Odmerjanje temelji na bolnikovi dejanski telesni masi. Priporočeni odmerek je 10 mg/kg telesne mase za začetni odmerek, nato pa 20 mg/kg telesne mase za 7 dodatnih odmerkov, ki se dajo enkrat na vsake tri tedne kot intravenska infuzija.

Prvi 2 infuziji razredčene raztopine se dajeta v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 90 minut. Če bolnik to dobro prenaša, lahko infuzije od 3 do 8 trajajo 60 minut in se dajejo na vsake tri tedne (glejte Način uporabe). Klinični odziv je pričakovan z 8 odmerki zdravljenja. Če s to shemo odziv ni dosežen, se ne sme dati dodatnih odmerkov.

Priporočena premedikacija

Pri bolnikih, pri katerih se med prvima dvema infuzijama teprotumumaba pojavijo takojšnje preobčutljivostne reakcije ali reakcije, povezane z infundiranjem, je priporočena premedikacija z antihistaminikom, antipiretikom, kortikosteroidnimi zdravili in/ali dajanje nadaljnjih infuzij z nižjo hitrostjo infundiranja (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši

Bolnikom, starejšim od 65 let, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Na splošno ni pričakovati, da bi okvara ledvic pomembno vplivala na farmakokinetiko monoklonskih protiteles. Zato prilagoditev odmerka za bolnike z okvaro ledvic ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Na splošno ni pričakovati, da bi okvara jeter pomembno vplivala na farmakokinetiko monoklonskih protiteles. Zato prilagoditev odmerka za bolnike z okvaro jeter ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Teprotumumab se ne sme uporabljati pri otrocih od rojstva do adolescence pred koncem rasti zaradi pomislekov glede varnosti, povezanih s potencialnim zmanjšanjem kostne mase in zmanjšanjem pridobivanja telesne mase (glejte poglavje 5.3).

Varnost in učinkovitost teprotumumaba pri mladostnikih s končano rastjo, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

- Zdravilo je treba dati kot intravensko infuzijo. Ne sme se dajati v obliki hitre infuzije ali bolusa.
- Pred infundiranjem:
 - Prašek je treba rekonstituirati z vodo za injekcije.
 - Rekonstituirano raztopino je treba nadalje razredčiti v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.
- Zdravilo TEPEZZA se ne sme dajati sočasno z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.
- Prvi 2 infuziji razredčene raztopine se morata dajati v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 90 minut. Če bolnik to dobro prenaša, se lahko minimalno trajanje za naslednje infuzije skrajša na 60 minut.
- Če bolnik 60-minutne infuzije ne prenaša dobro, morajo naslednje infuzije še naprej trajati 90 minut in je treba hitrost infuzije zmanjšati, za naslednje infuzije pa je priporočena premedikacija.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Teprotumumab lahko povzroči reakcije, povezane z infundiranjem. O reakcijah, povezanih z infundiranjem, so poročali pri približno 4 % bolnikov, zdravljenih s teprotumumabom (glejte poglavje 4.8).

Do reakcij, povezanih z infundiranjem, lahko pride med katerim koli infundiranjem ali v roku 90 minut po infundiranju. Bolnike je treba skrbno spremljati ves čas infundiranja in 90 minut po končanem infundiranju.

Po obdobju spremljanja je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na zdravstvene delavce, če se pojavijo simptomi reakcij, povezanih z infundiranjem, vključno s prehodno hipertenzijo, občutkom vročine, tahikardijo, dispnejo, glavobolom, bolečinami v trebuhu, mišičnimi bolečinami, palpitacijami, izpuščajem, haptičnimi halucinacijami, spalno paralizo, nosno kongestijo, urtikarijo ali diarejo.

Na podlagi resnosti reakcije, povezane z infundiranjem, je treba infundiranje prekiniti ali ukiniti in poskrbeti za ustrezno medicinsko oskrbo. Pri bolnikih, pri katerih pride do reakcije, povezane z infundiranjem, je treba razmisliti o premedikaciji z antihistaminikom, antipiretikom, kortikosteroidnimi zdravili in/ali dajanju vseh nadaljnjih infuzij z nižjo hitrostjo infundiranja.

Okvara sluha

Teprotumumab lahko povzroči hudo okvaro sluha, vključno z izgubo sluha, ki je lahko v nekaterih primerih trajna. V kliničnih preskušanjih (13,8 %) in izkušnjah s teprotumumabom v obdobju trženja so opazili dogodke, povezane z okvaro sluha, vključno z izgubo sluha (poročali so o gluhosti, nevrosenzorični hipakuzi, enostranski gluhosti, disfunkciji Evstahijeve cevi, patulozni Evstahijevi cevi, hiperakuzi, hipakuzi, avtofoniji ter o tinitusu in okvari bobniča) (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba svetovati, naj zdravstvenemu delavcu takoj sporočijo, če imajo simptome spremenjenega sluha.

Pri bolnikih z obstoječo okvaro sluha lahko med zdravljenjem s teprotumumabom ali po zaključku zdravljenja pride do poslabšanja simptomov okvare sluha. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o koristih in tveganjih zdravljenja.

Sluh bolnikov je treba z avdiometrijo oceniti pred začetkom zdravljenja (prvo infundiranje), med zdravljenjem (okoli tretjega ali četrtega infundiranja) in po koncu zdravljenja s teprotumumabom. Če se pri bolniku pojavijo subjektivne spremembe sluha med zdravljenjem, so po potrebi priporočene dodatne avdiometrične ocene. Pri vseh bolnikih je priporočeno spremljati spremembe sluha še 6 mesecev po zaključku zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se pojavijo spremembe sluha, je po presoji lečečega zdravnika morda treba spremljanje podaljšati.

Resno je treba razmisliti o ukinitvi teprotumumaba pri bolnikih, pri katerih se pojavi izguba sluha, ki zahteva intervencijo, omejuje njihovo zmožnost, da skrbijo zase, ali je ocenjena kot izrazita.

Sočasna zdravila

Pri sočasnem dajanju teprotumumaba pri bolnikih, ki se hkrati zdravijo tudi z zdravili, za katere je znano, da povzročajo ototoksičnost (npr. aminoglikozidi, vankomicin, kemoterapevtiki, ki vključujejo platino, diuretiki Henlejeve zanke), je potrebna previdnost zaradi potencialnega tveganja za aditivne učinke na okvaro sluha.

Medsebojnega delovanja med teprotumumabom in zdravili, za katera je znano, da povzročajo mišične krče (npr. zdravila, ki zavirajo delovanje ščitnice, fluorokinoloni, statini), niso opazili (glejte poglavje 4.5).

Hiperglikemija

Pri bolnikih, zdravljenih s teprotumumabom, se lahko pojavi hiperglikemija. Dogodki, povezani s hiperglikemijo, vključujejo zvišane ravni glukoze v krvi, sladkorno bolezen, moteno toleranco za glukozo in zvišane ravni glikoziliranega hemoglobina. V dvojno slepih kliničnih preskušanjih za ščitnično orbitopatijo je pri 13,2 % bolnikov (80 % od katerih je imelo obstoječo predstopnjo sladkorne bolezni (prediabetes) ali obstoječo sladkorno bolezen) prišlo do hiperglikemije ali dogodkov, povezanih s hiperglikemijo. Pri enem bolniku se je pojavila diabetična ketoacidoza. V obdobju trženja so opazili tudi primere hiperosmolarno-hiperglikemičnega stanja pri bolnikih s predstopnjo sladkorne bolezni (prediabetes) in sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.8).

Hiperglikemijo in povezane dogodke je treba po potrebi zdraviti z zdravili za glikemični nadzor. Bolnike je treba pred infundiranjem oceniti glede zvišane ravni glukoze v krvi in simptomov hiperglikemije, nato pa jih spremljati med zdravljenjem s teprotumumabom. Pri bolnikih s hiperglikemijo ali obstoječo sladkorno boleznijo je treba pred in med prejemanjem teprotumumaba zagotoviti ustrezen glikemični nadzor (glejte poglavje 4.8). Spremljanje glukoze v krvi je priporočljivo še 6 mesecev po zaključku zdravljenja s teprotumumabom.

Poslabšanje obstoječe vnetne črevesne bolezni

Teprotumumab lahko povzroči poslabšanje obstoječe vnetne črevesne bolezni. Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo je treba biti pozoren na morebiten zagon bolezni. V primeru suma na poslabšanje vnetne črevesne bolezni je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja. Bolniki z obstoječo vnetno črevesno boleznijo so bili izključeni iz kliničnih študij (glejte poglavje 4.8).

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 6 mesecev po zadnjem dajanju teprotumumaba (glejte poglavje 4.6).

Dodatni previdnostni ukrepi za uporabo

Bolnikom je treba svetovati, naj nehajo kaditi in naj se izogibajo visokointenzivnim zvokom med zdravljenjem s teprotumumabom. Poleg tega je treba pred in med prejemanjem teprotumumaba ustrezno uravnavati krvni tlak.

Izobraževalno gradivo

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo TEPEZZA, morajo poskrbeti, da so prejeli izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce in so seznanjeni z njim. Zdravniki morajo bolnikom predstaviti koristi in tveganja zdravljenja s tem zdravilom in bolniku izročiti vodnik za bolnike. Bolnikom je treba naročiti, da poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem pojavijo kateri koli znaki ali simptomi okvare sluha. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo in se takoj obrniti na lečečega zdravnika, če zanosijo.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 1,05 mg polisorbata 20 v 10,5 ml rekonstituirane vsebine. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ker se teprotumumab odstrani iz obtoka s proteolitičnim katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in do 6 mesecev po zadnjem dajanju teprotumumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo (metode, pri katerih je stopnja zanositve manjša od 1 %).

Nosečnost

Ni dovolj podatkov o uporabi teprotumumaba pri nosečnicah.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razvoj (glejte poglavje 5.3).

Glede na mehanizem delovanja zaviranja receptorja insulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (IGF-1R) in teratogene učinke, ki so jih opazili v študijah razvoja pri živalih, lahko teprotumumab povzroči prirojene malformacije, kot so upočasnitev rasti ploda in razvojne anomalije, kadar se daje med nosečnostjo (glejte poglavje 5.3). Zdravilo TEPEZZA je zato kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Če bolnica med jemanjem zdravila TEPEZZA zanosi, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico seznanimi z možnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se teprotumumab izloča v materino mleko. Teprotumumab je povzročil škodljive učinke na razvoj pri živalih (glejte poglavje 5.3). Zato se iz previdnostnih razlogov teprotumumaba med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Študij za oceno vpliva teprotumumaba na plodnost pri ljudeh niso izvedli. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Med kliničnimi preskušanji so pri udeleženkah v rodni dobi poročali o menstrualnih motnjah (amenoreja, dismenoreja, močna menstrualna krvavitev, hipomenoreja, neredna menstruacija) (glejte poglavje 4.8).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TEPEZZA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi teprotumumaba so poročali o utrujenosti in glavobolih (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so mišični krči (27,6 %), diareja (14,5 %), alopecija (13,2 %), hiperglikemija (13,2 %), utrujenost (12,5 %), navzea (10,5 %) in glavobol (10,5 %).

Najpomembnejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali, so diabetična ketoacidoza (0,7 %), prevodna gluhost (0,7 %), gluhost (1,3 %), enostranska gluhost (0,7 %), diareja (0,7 %), reakcija, povezana z infundiranjem (0,7 %), sladkorna bolezen (2,6 %) in vnetna črevesna bolezen (0,7 %) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in ki izhajajo iz spontanega poročila, so navedeni spodaj v preglednici 1. Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na 4 s placebom

nadzorovanih študijah z 285 bolniki (teprotumumab = 152 bolnikov; placebo = 133 bolnikov). Bolniki so bili izpostavljeni teprotumumabu mediano 148 dni. Pogostnosti neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj temeljijo na pogostnosti neželenih dogodkov iz vseh vzrokov, pri katerih ima lahko delež dogodkov za neželeni učinek še druge vzroke kot samo zdravilo, na primer bolezen, druga zdravljenja ali nepovezane vzroke.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po vrstnem redu padajoče resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem MedDRA	Zelo pogosti ($> 1/10$)	Pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($> 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($> 1/10\,000$ do $< 1/1000$)	Neznana pogostnost/ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
Infekcijske in parazitske bolezni		COVID-19			
Presnovne in prehranske motnje		sladkorna bolezen ¹ , hiperglikemija ¹ , zvišane ravni glukoze v krvi ¹ , zvišane ravni glikoziliranega hemoglobina ¹ , motena toleranca za glukozo ¹	diabetična ketoacidoza ¹		hiperosmolarno-hiperglikemično stanje ^{1,2}
Bolezni živčevja	glavobol	disgevizija			
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		gluhost, hipakuza, nevrosenzorična hipakuza, avtofonija, disfunkcija Evstahijeve cevi, patulozna Evstahijeva cev, nelagodje v ušesih, tinitus	prevodna gluhost, enostranska gluhost, hiperakuza, okvara bobniča		
Bolezni prebavil	diareja, navzea		vnetna črevesna bolezen ¹		
Bolezni kože in podkožja	alopecija	suha koža, bolezen nohtne posteljice, razbarvanje nohtov, lomljenje nohtov, madaroza	vraščanje nohta		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči				

Organski sistem MedDRA	Zelo pogosti (> 1/10)	Pogosti (> 1/100 do < 1/10)	Občasni (> 1/1000 do < 1/100)	Redki (> 1/10 000 do < 1/1000)	Neznana pogostnost/ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja, hipomenoreja, dismenoreja, neredna menstruacija, močna menstrualna krvavitev			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost				
Preiskave		zmanjšana telesna masa			
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija, povezana z infundiranjem ¹			

¹ Spodaj glejte opis izbranih neželenih učinkov

² Učinek so opazili v obdobju trženja – pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infundiranjem

Reakcije, povezane z infundiranjem, so opazili pri 3,9 % bolnikov, zdravljenih s teprotumumabom, vse pa so bile blage ali zmerne in prehodne ter so jih po potrebi uspešno obvladovali z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi. Glejte poglavji 4.2 in 4.4 za ukrepanje v primeru reakcij, povezanih z infundiranjem.

Okvara sluha

V kliničnih študijah okvara sluha vključuje izgubo sluha [hipakuza (5,3 %), tinitus (3,3 %), gluhost (1,3 %), nevrosenzorična hipakuza (1,3 %) in enostranska gluhost (0,7 %), disfunkcija Evstahijeve cevi (1,3 %), patulozna Evstahijeva cev (1,3 %), avtofonija (1,3 %), hiperakuza (0,7 %) in okvara bobniča (0,7 %)]. En bolnik (0,7 %) z obstoječo okvaro sluha je poročal o dogodku nevrosenzorične hipakuze, ki je privedel do ukinitve teprotumumaba. Poleg tega je en bolnik (0,7 %) z obstoječo okvaro sluha poročal o resnem dogodku prevodne gluhosti, ki je prav tako privedla do ukinitve teprotumumaba. Za klinično obravnavo okvare sluha glejte poglavje 4.4.

Hiperglikemija

V kliničnih študijah so bili hiperglikemija (5,3 %) in dogodki, povezani s hiperglikemijo, vključno z zvišanimi ravni glukoze v krvi (3,3 %), sladkorno boleznijo (2,6 %), moteno toleranco za glukozo (1,3 %), zvišanimi ravni glikoziliranega hemoglobina (2,0 %), blagi ali zmerni, po potrebi pa so jih obvladovali z zdravljenji, ki se uporabljajo za glikemični nadzor. V kliničnih študijah so poročali o enem dogodku diabetične ketoacidoze (0,7 %) pri bolniku, ki je prejel en odmerek teprotumumaba. V obdobju trženja so poročali o primerih hiperosmolarno-hiperglikemičnega stanja. Vsi dogodki sladkorna bolezen, diabetična ketoacidoza in hiperosmolarno-hiperglikemično stanje so se pojavili pri bolnikih z obstoječo sladkorno boleznijo ali obstoječo predstopnjo sladkorne bolezni (prediabetes) in drugimi pridruženimi boleznimi. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali predstopnjo sladkorne bolezni v izhodišču se lahko pojavijo povečani hiperglikemični odkloni, saj sta receptorja za insulin in insulinu podoben rastni dejavnik 1 (IGF-1R) homologna in si delita navzdolnje signalne poti. Priporočila za obvladovanje hiperglikemije so navedena v poglavju 4.4.

Vnetna črevesna bolezen

V študiji TED01RV se je pri udeležencu, zdravljenem s teprotumumabom, ki je imel obstoječo vnetno črevesno bolezen, pojavila huda diareja. Ta resen neželeni učinek (0,7 %) je privedel do ukinitve zdravljenja, glejte poglavje 4.4.

Alopecija in madaroza

V kliničnih študijah se je pri 13,2 % bolnikov, zdravljenih s teprotumumabom, pojavila alopecija, pri 2,0 % bolnikov pa se je pojavila madaroza. Večina primerov je bilo blagih. Pri bolnikih lahko izguba las brez izboljšanja stanja vztraja tudi po koncu zdravljenja s teprotumumabom.

Mišični krči

V kliničnih študijah so bili mišični krči neželeni dogodki, o katerih so najpogosteje poročali, saj so se pojavili pri 27,6 % bolnikov. Nekateri od teh dogodkov so se pojavili več kot 4 mesece po zadnjem infundiranju in so trajali dlje kot 3 mesece. Večina dogodkov je bilo blagih in prehodnih ter so minili sami in jih je bilo mogoče obvladati brez potrebe po prekinitvi zdravljenja s teprotumumabom.

Lomljenje nohtov

V kliničnih študijah so o lomljenju nohtov poročali pri 2,0 % bolnikov, nekateri od teh dogodkov pa so trajali dlje kot 3 mesece.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje teprotumumaba. Zdravljenje je sestavljeno iz ukinitve zdravila in zagotavljanja podporne terapije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L04AG13

Mehanizem delovanja

Mehanizma delovanja teprotumumaba pri bolnikih s ščitnično orbitopatijo še niso povsem opredelili. Teprotumumab se veže na IGF-1R ter blokira njegovo aktivacijo in signaliziranje.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost in varnost teprotumumaba so ocenjevali pri 287 bolnikih s ščitnično orbitopatijo v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J in HZNP-TEP-403).

V vseh študijah so bolniki prejeli teprotumumab v obliki intravenske infuzije z začetnim odmerkom 10 mg/kg, nato pa 20 mg/kg na vsake 3 tedne za skupno 8 infuzij.

Bolniki so morali biti evtirotični ali so morali imeti ravni tiroksina in prostega trijodtironina manj kot 50 % nad ali pod normalnimi vrednostmi. Bolniki z optično nevropatijo so bili izključeni.

Bolniki, ki so prejeli terapije za zaviranje imunskega odziva (vključno z rituksimabom, tocilizumabom ali katerim koli drugim nesteroidnim imunosupresivom v 3 mesecih pred presejanjem), in tisti, ki so uporabljali peroralne ali intravenske steroide v 4 tednih pred presejanjem, v študijah niso

bili dovoljeni. Dodatno so bili izključeni tudi bolniki, ki so imeli obsevanje orbite ali kakršno koli kirurško zdravljenje ščitnične orbitopatije.

Aktivna ščitnična orbitopatija

V študije TED01RV, OPTIC in OPTIC-J je bilo vključenih 225 bolnikov, starih 18 let ali več, z aktivno ščitnično orbitopatijo (111 randomiziranih na teprotumumab in 114 na placebo).

Pri bolnikih z aktivno ščitnično orbitopatijo je bil povprečni čas od diagnoze ščitnične orbitopatije 5,74 meseca, povprečna proptoza za preučevano oko 22,52 mm in povprečna ocena klinične aktivnosti (CAS – *Clinical Activity Score*) za preučevano oko 5,0.

Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti študijske populacije v študijah TED01RV, OPTIC in OPTIC-J so bile: mediana starosti 52,0 leta (razpon: od 20 do 79); 14,2 % bolnikov, starih 65 let ali več; 72,4 % žensk; 76,0 % nekadilcev.

Primarni opazovani dogodek v študiji II. faze TED01RV je bil skupni delež odzivnih bolnikov, opredeljen kot odstotek udeležencev z zmanjšanjem ocene klinične aktivnosti za ≥ 2 točki in zmanjšanjem proptoze za ≥ 2 mm od izhodišča na preučevanem očesu, brez ustreznega poslabšanja (zvišanje ocene klinične aktivnosti za ≥ 2 točki ali povečanje proptoze za ≥ 2 mm na drugem očesu) v 24. tednu.

Rezultati učinkovitosti študije TED01RV so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2. Pregled parametrov učinkovitosti v študiji TED01RV v 24. tednu (populacija z namenom zdravljenja (ITT – *Intent To Treat*))

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Primarni opazovani dogodek				
Skupni delež odzivnih bolnikov, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Sekundarni opazovani dogodki ^b				
Preučevana proptoza (mm), povprečje LS	–2,95	–0,30	–2,65 (–3,38; –1,92)	< 0,001
CAS za preučevano oko, povprečje LS	–4,04	–2,49	–1,55 (–2,17; –0,94)	< 0,001
Sprememba vizualnega funkcioniranja po vprašalniku GO-QoL od izhodišča, povprečje LS	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = ocena klinične aktivnosti (*Clinical Activity Score*); IZ = interval zaupanja; ITT = namen zdravljenja (*Intent To Treat*); GO-QoL = kakovost življenja pri Gravesovi oftalmopatiji (*Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*); LS = najmanjši kvadrati (*Least Squares*)

Opomba: prikazani rezultati so za preučevano oko, za skupni delež odzivnih bolnikov in spremembo proptoze od izhodišča.

^a P-vrednost je bila pridobljena z uporabo modela logistične regresije z zdravljenjem in kadilskim statusom kot sopspremenljivko. Razmerje obov za teprotumumab v primerjavi s placebom je bilo 8,86 (95-odstotni IZ [3,29; 23,83]).

^b Za sekundarne opazovane dogodke so bili rezultati analize pridobljeni z uporabo mešanega modela za ponovljene meritve (MMRM – *Mixed Model for Repeated Measures*) z nestrukturirano kovariančno matriko z uporabo zdravljenja, kadilskega statusa, izhodiščne vrednosti, obiska, interakcije zdravljenja in obiska ter interakcije obiska in izhodiščne vrednosti kot fiksnih učinkov. Bolnikom brez ocene po izhodišču je bila pripisana ničelna sprememba od izhodišča iz prvega izhodiščnega obiska.

Opomba: za spremenljivke analize GO-QoL je transformirani rezultat vsota rezultatov iz posameznih vprašanj na lestvici od 0 (najslabše zdravje) do 100 (najboljše zdravje).

Po 48-tedenskem obdobju brez zdravljenja je 14 od 29 odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze (48,3 %) v skupini s teprotumumabom ohranilo status odzivnega bolnika, 11 od 29 (37,9 %) pa jih je doživelo recidiv. Recidiv je bil opredeljen kot povečanje proptoze za ≥ 2 mm po 24. tednu na preučevanem očesu.

Primarni opazovani dogodek v študijah III. faze OPTIC in OPTIC-J je bil delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze v 24. tednu (opredeljen kot delež bolnikov z zmanjšanjem proptoze za ≥ 2 mm od izhodišča na preučevanem očesu, brez poslabšanja (povečanje za ≥ 2 mm) proptoze na drugem očesu).

Rezultati učinkovitosti študij OPTIC in OPTIC-J so povzeti v preglednicah 3 in 4.

Preglednica 3. Pregled parametrov učinkovitosti v študiji OPTIC v 24. tednu (populacija z namenom zdravljenja (ITT – *Intent To Treat*))

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Primarni opazovani dogodek				
Delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Sekundarni opazovani dogodki				
Skupni delež odzivnih bolnikov, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
Delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Sprememba proptoze (mm) od izhodišča do 24. tedna, povprečje LS	–2,82	–0,54	–2,28 (–2,77; –1,80)	< 0,001 ^b
Delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem diplopije, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Sprememba vizualnega funkcioniranja po vprašalniku GO-QoL od izhodišča, povprečje LS	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Sprememba videza po vprašalniku GO-QoL od izhodišča, povprečje LS	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = ocena klinične aktivnosti (*Clinical Activity Score*); IZ = interval zaupanja; GO-QoL = kakovost življenja pri Gravesovi oftalmopatiji (*Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*); ITT = namen zdravljenja (*Intent To Treat*); LS = najmanjši kvadrati (*Least Squares*)

Opomba: prikazani rezultati so za preučevano oko, za delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze, skupni delež odzivnih bolnikov, delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem ocene klinične aktivnosti in delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem diplopije.

Skupni delež odzivnih bolnikov = skupni odzivni bolniki so opredeljeni kot tisti, ki so dosegli zmanjšanje ocene klinične aktivnosti za ≥ 2 točki in zmanjšanje proptoze za ≥ 2 mm od izhodišča, brez ustreznega poslabšanja (zvišanje ocene za ≥ 2 točki/mm) ocene klinične aktivnosti ali proptoze na drugem očesu v 24. tednu.

Delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem CAS = odzivni bolniki z izboljšanjem ocene klinične aktivnosti so opredeljeni kot tisti, ki so v 24. tednu dosegli zmanjšanje ocene klinične aktivnosti na 0 ali 1.

Delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem diplopije = odzivni bolniki z izboljšanjem diplopije so opredeljeni kot tisti, ki so dosegli zmanjšanje diplopije za ≥ 1 stopnjo na preučevanem očesu brez poslabšanja za najmanj eno stopnjo na drugem očesu v 24. tednu.

^a Cochran-Mantel-Haenszelov (CMH) test, stratificiran po statusu uporabe tobaka (kadilci v primerjavi z nekadilci).

^b Rezultati so bili pridobljeni z uporabo mešanega modela za ponovljene meritve (MMRM – *Mixed Model for Repeated Measures*) z nestrukturirano kovariančno matriko, vključno z izhodiščno vrednostjo, statusom uporabe tobaka, skupino zdravljenja, obiskom, interakcijo obiska in zdravljenja ter interakcijo obiska in izhodiščne vrednosti. Bolnikom brez vrednosti po izhodišču je bila pripisana sprememba od izhodišča 0 na prvem obisku po izhodiščnem obisku.

^c Ocenjeno samo glede na tiste, ki so imeli diplopijo v izhodišču.

Od 34 odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze v 24. tednu jih je 10 (29,4 %) doživelo recidiv med 48-tedenskim spremljanjem brez zdravljenja. Izmed 21 bolnikov, ki so bili ocenjeni v 72. tednu, jih je 19 (90,5 %) ohranilo status odzivnega bolnika.

Preglednica 4. Pregled parametrov učinkovitosti v študiji OPTIC-J v 24. tednu (populacija z namenom zdravljenja (ITT – *Intent To Treat*))

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Primarni opazovani dogodek				
Delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Sekundarni opazovani dogodki				
Skupni delež odzivnih bolnikov, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
Delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Sprememba proptoze od izhodišča, povprečje LS	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = ocena klinične aktivnosti (*Clinical Activity Score*); IZ = interval zaupanja; ITT = namen zdravljenja (*Intent To Treat*); LS = najmanjši kvadrati (*Least Squares*)

Opomba: prikazani rezultati so za preučevano oko, za delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze, skupni delež odzivnih bolnikov in delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem ocene klinične aktivnosti.

Skupni delež odzivnih bolnikov = skupni odzivni bolniki so opredeljeni kot tisti, ki so dosegli zmanjšanje ocene klinične aktivnosti za ≥ 2 točki in zmanjšanje proptoze za ≥ 2 mm od izhodišča, brez ustreznega poslabšanja (zvišanje ocene za ≥ 2 točki/mm) ocene klinične aktivnosti ali proptoze na drugem očesu v 24. tednu.

Delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem CAS = odzivni bolniki z izboljšanjem ocene klinične aktivnosti so opredeljeni kot tisti, ki so v 24. tednu dosegli zmanjšanje ocene klinične aktivnosti na 0 ali 1.

^a p-vrednost je bila ocenjena na podlagi Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, prilagojenega za stratifikacijski dejavnik ob randomizaciji (status uporabe tobaka).

^b p-vrednost je iz mešanega modela za ponovljene meritve (MMRM – *Mixed Model for Repeated Measures*) z nestrukturirano variančno-kovariančno matriko, vključno s spremembo od izhodiščne vrednosti kot odvisno spremenljivko in naslednjimi sopspremenljivkami: izhodiščna vrednost, skupina zdravljenja, status uporabe tobaka, obisk, interakcija obiska in zdravljenja ter interakcija obiska in izhodiščne vrednosti.

Kronična ščitnična orbitopatija

Študija IV. faze (HZNP-TEP-403) je vključevala 62 bolnikov s kronično ščitnično orbitopatijo (42 randomiziranih na teprotumumab in 20 na placebo). Pri bolnikih s kronično ščitnično orbitopatijo je bil povprečni čas od diagnoze ščitnične orbitopatije 5,18 leta, povprečna proptoza za preučevano oko 24,40 mm in povprečna ocena klinične aktivnosti za preučevano oko 0,4. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti preučevane populacije so bile: mediana starosti 49 let (razpon: od 18 do 75); 85,5 % bolnikov, mlajših od 65 let, 14,5 % bolnikov, starih 65 let ali več; 80,6 % žensk in 87,1 % nekadilcev.

Primarni opazovani dogodek v študiji HZNP-TEP-403 je bila povprečna sprememba proptoze od izhodišča do 24. tedna na preučevanem očesu. Prvi sekundarni opazovani dogodek je bil delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze, opredeljen kot odstotek udeležencev z zmanjšanjem proptoze na preučevanem očesu za ≥ 2 mm od izhodišča, brez poslabšanja (povečanje za ≥ 2 mm) proptoze na drugem očesu v 24. tednu.

Rezultati učinkovitosti študije HZNP-TEP-403 so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5. Pregled parametrov učinkovitosti v študiji HZNP-TEP-403 v 24. tednu (populacija z namenom zdravljenja (ITT – *Intent To Treat*))

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Primarni opazovani dogodek				
Sprememba proptoze od izhodišča do 24. tedna, povprečje LS	–2,41	–0,92	–1,48 (–2,28; –0,69)	0,0004 ^a
Sekundarni opazovani dogodek				
Delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Sprememba vizualnega funkcioniranja po vprašalniku GO-QoL od izhodišča, povprečje LS	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

IZ = interval zaupanja; GO-QoL = kakovost življenja pri Gravesovi oftalmopatiji (*Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*); ITT = namen zdravljenja (*Intent To Treat*); LS = najmanjši kvadrati (*Least Squares*)

Opomba: za deleže odzivnih bolnikov so udeleženci, ki se niso udeležili ocenjevanja v 24. tednu, šteli za neodzivne bolnike. Opomba: prikazani rezultati so za preučevano oko, za spremembo proptoze od izhodišča do 24. tedna in delež odzivnih bolnikov z izboljšanjem proptoze.

^a p-vrednost je iz mešanega modela za ponovljene meritve (MMRM – *Mixed Model for Repeated Measures*) z nestrukturirano variančno-kovariančno matriko, vključno s spremembo od izhodiščne vrednosti kot odvisno spremenljivko in naslednjimi sospremenljivkami: izhodiščna vrednost, skupina zdravljenja, obisk, interakcija obiska in zdravljenja ter interakcija obiska in izhodiščne vrednosti.

^b p-vrednost je na podlagi Fisherjevega natančnega testa. Placebo je bil referenčna skupina za analizo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom TEPEZZA za vse podskupine pediatrične populacije s ščitnično orbitopatijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Imunogenost

V randomizirani študiji, nadzorovani s placebom (OPTIC), kjer so teprotumumab v 24-tedenskem obdobju intravensko dajali udeležencem z aktivno ščitnično orbitopatijo, je imelo 4,9 % (2 od 41) udeležencev na obiskih po izhodiščnem obisku pozitiven izvid testa za vezavo protiteles proti zdravilu (ADA – *Anti-Drug Antibodies*). Ni bilo očitnega vpliva protiteles proti zdravilu na učinkovitost, varnost in farmakokinetiko.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko teprotumumaba so opisali s populacijskim farmakokinetičnim modelom z dvema razdelkoma. Na podlagi podatkov 10 zdravih preskušancev (enkratni intravenski odmerek 1500 mg) in 176 bolnikov s ščitnično orbitopatijo (prvo infundiranje v odmerku 10 mg/kg, nato pa še 7 ponovitev v odmerku 20 mg/kg na vsake 3 tedne) je farmakokinetika teprotumumaba sorazmerna z odmerkom. Po uporabi priporočenega režima odmerjanja (prvo infundiranje v odmerku 10 mg/kg, nato pa še 7 ponovitev v odmerku 20 mg/kg na vsake 3 tedne) je bila za teprotumumab ocenjena povprečna ($\pm$ standardni odklon (SD – *Standard Deviation*)) koncentracija površine pod krivuljo AUC_{ss} 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ h/ml, ocenjena povprečna ($\pm$ SD) najvišja koncentracija C_{max,ss} 675 ($\pm$ 147) μ g/ml, ocenjena povprečna ($\pm$ SD) najnižja koncentracija C_{min,ss} pa 159 ($\pm$ 38) μ g/ml.

Porazdelitev

Glede na analizo populacijske farmakokinetike je bil po uporabi priporočenega režima odmerjanja ocenjen povprečni ($\pm$ SD) volumen porazdelitve teprotumumaba $6,76 (\pm 1,17)$ l.

Biotransformacija

Presnove teprotumumaba niso povsem opredelili. Pričakuje pa se, da presnova teprotumumaba poteka s proteolizo.

Izločanje

Glede na analizo populacijske farmakokinetike je bil po uporabi priporočenega režima odmerjanja ocenjen povprečni ($\pm$ SD) očistek teprotumumaba $0,27 (\pm 0,07)$ l/dan, ocenjen povprečni ($\pm$ SD) razpolovni čas izločanja pa $22 (\pm 4)$ dni.

Posebne populacije

Po dajanju teprotumumaba niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki teprotumumaba glede na bolnikovo starost (18–80 let), spol, etnično pripadnost, ledvično funkcijo, ravni bilirubina, ravni aspartat aminotransferaze (AST) ali ravni alanin aminotransferaze (ALT). Bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah *cynomolgus* je pri živalih prišlo do neškodljive reverzibilne atrofije priželjca, znižane ravni alkalne fosfataze v serumu in manjšega pridobivanja telesne mase pri izpostavljenosti, podobni izpostavljenosti pri ljudeh ob predlaganem kliničnem odmerku.

Kancerogenost in mutagenost

Kancerogenosti ali mutagenosti teprotumumaba niso ocenjevali.

Plodnost

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah *cynomolgus* niso opazili toksičnosti za moške ali ženske reproduktivne organe.

Embrio-fetalna toksičnost

V študiji embrio-fetalnega razvoja je sedem brejih opic *cynomolgus* od 20. gestacijskega dne do konca gestacije enkrat tedensko intravensko prejelo eno velikost odmerka teprotumumaba (8,3-kratni maksimalni priporočen odmek pri ljudeh glede na AUC). Pojavnost splava je bila večja v skupini, zdravljeni s teprotumumabom (2 od 7 plodov, 28,6 %), v primerjavi s kontrolno skupino (1/6, 16,7 %). Teprotumumab je povzročil zmanjšano rast ploda med brejostjo, zmanjšano velikost in telesno maso ploda med carskim rezom, zmanjšano težo in velikost placente in zmanjšani volumen amniotične tekočine. Pri vsakem izpostavljenem plodu so opazili več zunanjih in skeletnih nepravilnosti, vključno z naslednjimi: deformacije lobanje, oči blizu skupaj, mikrognatija, koničast in ožji nos ter osifikacijske nepravilnosti kosti lobanje, segmentov prsnice, zapestnic, nartnic in zob. Testni odmek je bil na ravni brez opaženih neželenih učinkov pri materi.

Glede na mehanizem delovanja teprotumumaba, ki je zaviranje signaliziranja IGF-1R, lahko izpostavljenost teprotumumabu škoduje plodu.

Toksičnost pri mladih živalih

Pri mladih (starost 11–14 mesecev) opicah *cynomolgus* je 13-tedensko zdravljenje s teprotumumabom povzročilo zmanjšanje kostne mase (mineralna vsebnost in gostota kosti), ožje kosti s tanjšimi opnami zaradi zmanjšane periostealne ekspanzije in zmanjšano pridobivanje telesne mase z nekaterimi znaki reverzibilnosti po 13 tednih okrevanja. Do teh ugotovitev so prišli pri izpostavljenostih, ki je bila podobna izpostavljenosti pri odraslih ljudeh ob predlaganem kliničnem odmerku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 20 (E432)
trehaloza dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Liofiliziran prašek v neodprti viali

4 leta

Rekonstituirana in razredčena raztopina za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za rekonstituirano raztopino v viali je bila dokazana za do 4 ure pri sobni temperaturi (20 °C – 25 °C) ali za do 48 pri pogojih shranjevanja od 2 °C do 8 °C.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za razredčeno raztopino v infuzijski vrečki je bila dokazana za do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, nato pa še 24 ur pri sobni temperaturi (20 °C – 25 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če je razredčena raztopina pred dajanjem shranjena v hladilniku, mora pred infundiranjem doseči sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku 2 °C – 8 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20-mililitrska viala iz prozornega stekla tipa I s sivim zamaškom (klorobutil s prevleko FluroTec) in aluminijastim tesnilom s polipropilensko mat rdečo odstranljivo zaporko.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo TEPEZZA mora pripraviti zdravstveni delavec, ki mora uporabiti aseptično metodo, s katero zagotovi sterilnost pripravljene raztopine.

Po rekonstituciji je teprotumumab skoraj brezbarvna ali rahlo rjava, bistra do opalescentna raztopina brez tujih delcev. Pred uporabo je treba pregledati, ali so v rekonstituirani raztopini tuji delci in ali je razbarvana. Če opazite tuje delce ali razbarvanje, je treba vialo zavreči. Glejte poglavje 6.3 stabilnost po rekonstituciji.

Priprava zdravila pred dajanjem

1. korak: Izračunajte odmerek (mg) in določite število vial, potrebnih za odmerek 10 ali 20 mg/kg glede na bolnikovo telesno maso. Ena viala vsebuje 500 mg teprotumumaba.

2. korak: Z uporabo ustrezne aseptične tehnike rekonstituirajte vsako vialo z 10 ml vode za injekcije. Pazite, da toka redčila ne usmerite na liofilizirani prašek, ki je videti kot pogača. Raztopine ne stresajte, temveč jo nežno premešajte, tako da vrtite vialo, dokler se liofilizirani prašek ne raztopi. Rekonstituirana raztopina ima skupni volumen 10,5 ml. Odvzemite 10,5 ml rekonstituirane raztopine, da dobite 500 mg. Po rekonstituciji je končna koncentracija 47,6 mg/ml.

3. korak: Pred infundiranjem je treba rekonstituirano raztopino nadalje razredčiti v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Za pripravo razredčene raztopine uporabite 100-mililitrske infuzijske vrečke za odmerek, manjši od 1800 mg, in 250-mililitrske infuzijske vrečke za odmerek, enak ali večji od 1800 mg. Za ohranjanje konstantnega volumna v infuzijski vrečki je treba uporabiti sterilno brizgo in iglo, da se odstrani izračunani volumen, enakovreden volumnu rekonstituirane raztopine za dodajanje v infuzijsko vrečko. Odvzeti volumen raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) je treba zavreči.

4. korak: Odvzemite potrebni volumen iz rekonstituiranih vial glede na bolnikovo telesno maso (v kg) in ga prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte. Če je razredčena raztopina pred dajanjem shranjena v hladilniku, poskrbite, da pred infundiranjem doseže sobno temperaturo. Poskrbite, da je zagotovljena sterilnost pripravljene raztopine.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Opazili niso nobenih inkompatibilnosti med teprotumumabom in polietilenskimi (PE), polivinilkloridnimi (PVC), poliuretanskimi (PUR) ali poliolefinskimi (PO) vrečkami in kompleti za intravensko dajanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1941/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. junij 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Danska

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila TEPEZZA v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen:

- zagotavljanju informacij zdravstvenim delavcem za tveganji okvare sluha in embrio-fetalne toksičnosti;
- zagotavljanju informacij bolnikom za tveganji okvare sluha in embrio-fetalne toksičnosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo imeli v vseh državah članicah, kjer je zdravilo TEPEZZA na trgu, vsi zdravstveni delavci, vključeni v oskrbo bolnikov zdravljenih z zdravilom TEPEZZA, dostop do naslednjega paketa izobraževalnih gradiv:

- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce;
- Paket gradiv z informacijami za bolnike.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- Vodnik za zdravstvene delavce.

- **Vodnik za zdravstvene delavce**

- informacije o varnosti zdravila TEPEZZA v povezavi z okvaro sluha in embrio-fetalno toksičnostjo;
- obvladovanje zgodnjih znakov in simptomov okvare sluha;
- pred sprejemom odločitve o zdravljenju z zdravilom TEPEZZA, se bo zdravnik pogovoril z bolnikom o naslednjem:
 - zdravilo TEPEZZA lahko povzroči okvaro sluha ter podrobnosti o znakih in simptomih, na katere je treba biti pozoren;
 - zahteva po spremljanju za okvaro sluha in ustrezno obravnavo;
 - bolnik se mora čim prej posvetovati z zdravnikom, če se pri njem pojavijo spremembe v sluhu;
 - zdravilo TEPEZZA lahko škoduje nerojenemu plodu;
 - bolnice, ki razmišljajo o zdravljenju z zdravilom TEPEZZA, morajo obvestiti zdravnika, če so noseče;
 - pomembnost uporabe ustrezne kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom TEPEZZA;
 - bolnice, ki se zdravijo z zdravilom TEPEZZA, morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če zanosijo;
 - zdravstveni delavec bo bolniku izročil vodnik za bolnike in navodilo za uporabo.

Paket gradiv z informacijami za bolnike:

- Navodilo za uporabo;
- Vodnik za bolnike.

- **Vodnik za bolnike:**

- opis tveganja okvare sluha ter ključnih znakov in simptomov;
- opis, kaj storiti, če se pojavijo znaki in simptomi okvare sluha;

- informacije o zdravniškem ocenjevanju sluha pred, med in po zdravljenju z zdravilom TEPEZZA;
- navodila, da naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo težave s sluhom ali poslabšanje obstoječih težav s sluhom;
- informacije o tveganju za nerojenega otroka;
- navodila, da morajo bolnice pred začetkom zdravljenja z zdravilom TEPEZZA obvestiti zdravnika, če so noseče;
- navodila o ustrezni kontracepciji med zdravljenjem z zdravilom TEPEZZA;
- navodila, da morajo bolnice nemudoma obvestiti zdravnika, če zanosijo med zdravljenjem z zdravilom TEPEZZA.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

TEPEZZA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
teprotumumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg teprotumumaba.
Po rekonstituciji ena viala vsebuje 47,6 mg/ml teprotumumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 20 (E432), trehaloza dihidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1941/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

TEPEZZA 500 mg prašek za koncentrat
teprotumumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg teprotumumaba.
Po rekonstituciji ena viala vsebuje 47,6 mg/ml teprotumumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 20 (E432), trehaloza dihidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i.v. po rekonstituciji in redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Za rok uporabnosti razredčenega zdravila preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1941/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TEPEZZA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje teprotumumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TEPEZZA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo TEPEZZA
3. Kako boste prejeli zdravilo TEPEZZA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TEPEZZA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TEPEZZA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo TEPEZZA vsebuje teprotumumab, vrsto proteina (monoklonsko protitelo).

To zdravilo se uporablja pri odraslih za zdravljenje zmerne do hude ščitnične orbitopatije (TED – thyroid eye disease).

Ščitnična orbitopatija je avtoimunska bolezen, pri kateri imunski sistem (naravni obrambni mehanizem telesa) napade mišice in maščobo okoli oči. V mišicah in maščobi okoli oči najdemo protein IGF-1R. Pri bolnikih s ščitnično orbitopatijo imunski sistem aktivira IGF-1R, kar povzroča vnetje in otekanje, ki lahko potiska oči naprej, tako da se izbočijo. Povzroči lahko tudi dvojni vid in v hudih primerih trajno poškodbo vida.

Učinkovina v zdravilu TEPEZZA, teprotumumab, blokira protein IGF-1R, s čimer prepreči, da bi imunski sistem napadal mišična in maščobna tkiva okoli oči, kar pomaga zmanjšati otekanje, olajšati pritisk okoli oči in izboljšati simptome bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo TEPEZZA

Ne uporabljajte zdravila TEPEZZA

- če ste alergični na teprotumumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči (glejte poglavje „Nosečnost, dojenje in kontracepcija“).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste prejeli zdravilo TEPEZZA.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila TEPEZZA se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste v preteklosti imeli težave s sluhom ali če uporabljate slušni aparat;
- ste občutljivi na glasne zvoke;
- imate sladkorno bolezen ali predstopnjo sladkorne bolezni;
- imate vnetno črevesno bolezen;
- ste noseči ali načrtujete zanositev;
- kadite;
- ste kadar koli imeli visok krvni tlak.

Pred zdravljenjem nehajte kaditi, pred in med zdravljenjem pa vam bo zdravnik morda spremljal krvni tlak.

Zdravnik vam bo pojasnil koristi in tveganja zdravila TEPEZZA ter vam izročil „Vodnik za bolnike“, da boste lažje razumeli tveganje za pojav težav s sluhom in potrebo po učinkoviti kontracepciji med zdravljenjem.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Med infundiranjem in 90 minut po njem vas bodo spremljali, da bodo preverili, ali se pri vas pojavi reakcija na infundiranje. Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se pri vas pojavijo simptomi reakcije, povezane z infundiranjem, zlasti če do tega pride po obdobju spremljanja. Simptomi reakcij, povezanih z infundiranjem, so navedeni pod „Možni neželeni učinki“ v poglavju 4.

Visok krvni sladkor (hiperglikemija)

Zdravilo TEPEZZA lahko povzroči zvišanje ravni krvnega sladkorja, zlasti če že imate sladkorno bolezen ali predstopnjo sladkorne bolezni (glejte poglavje 4, „Možni neželeni učinki“).

Zdravnik ali medicinska sestra mora preverjati vaše ravni krvnega sladkorja, preden boste začeli z zdravljenjem, med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. Pogovorite se z zdravnikom, če vaš krvni sladkor ni dobro urejen z vašim trenutnim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni. Pomembno je poskrbeti, da je vaš krvni sladkor ustrezno urejen pred začetkom zdravljenja z zdravilom TEPEZZA.

Težave s sluhom

Zdravilo TEPEZZA lahko povzroči težave s sluhom, vključno s hudo izgubo sluha, ki je lahko trajna. Simptomi težav s sluhom so navedeni pod naslovom „Možni neželeni učinki“ v poglavju 4. Če že imate težave s sluhom, se lahko vaši simptomi med zdravljenjem ali po zdravljenju poslabšajo. Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če kadar koli opazite kakršne koli spremembe v sluhu.

Med zdravljenjem se izogibajte glasnim zvokom. S preskusi sluha bodo spremljali vaš sluh pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in po zaključku zdravljenja.

Zdravnik se bo odločil, ali so potrebni dodatni preskusi sluha, in bo vaš sluh spremljal še 6 mesecev po zaključku zdravljenja. Če se pri vas pojavi izguba sluha, ki zahteva zdravniško obravnavo, vpliva na vašo zmožnost opravljanja vsakodnevnih nalog ali se slabša, vam lahko zdravnik ukine zdravljenje z zdravilom TEPEZZA.

Vnetna črevesna bolezen

Zdravilo TEPEZZA lahko poslabša obstoječo vnetno črevesno bolezen – vnetje debelega črevesa in danke, vključno z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo. Če med zdravljenjem opazite

kakršne koli znake ponovnega zagona vnetne črevesne bolezni (glejte poglavje 4), obvestite zdravnika ali čim prej poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila TEPEZZA ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Varnost in korist tega zdravila pri teh populacijah bolnikov nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo TEPEZZA

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila brez recepta in zdravila rastlinskega izvora.

Pomembno je, da obvestite zdravnika, če jemljete zdravila, ki lahko vplivajo na sluh, kot so:

- določeni antibiotiki (npr. aminoglikozidi ali vankomicin);
- zdravila proti raku, ki vsebujejo platino;
- tablete za odvajanje vode (diuretiki zanke), ki se uporabljajo za odstranjevanje odvečne tekočine.

Uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom TEPEZZA lahko poveča tveganje za težave s sluhom.

Nosečnost, dojenje in kontracepcija

Nosečnost

Če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden uporabite to zdravilo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste noseči. Zdravilo TEPEZZA lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Kontracepcija

Če lahko zanosite, morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije ves čas zdravljenja z zdravilom TEPEZZA in še najmanj 6 mesecev po zadnjem zdravljenju.

Dojenje

Ne uporabljajte tega zdravila, če dojite. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko, in tveganje za dojenega otroka ni znano. Če načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V času zdravljenja z zdravilom TEPEZZA se vam lahko pojavi utrujenost ali glavoboli. To lahko poslabša vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če imate te simptome, ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo TEPEZZA vsebuje polisorb

To zdravilo vsebuje 1,05 mg polisorbata 20 v 10,5 ml vsebine. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo TEPEZZA

To zdravilo boste prejeli v zdravstveni ustanovi pod nadzorom zdravstvenega delavca.

Prejeli boste osem infuzij, ki se dajo enkrat na vsake tri tedne. Odmerek zdravila TEPEZZA je odvisen od vaše telesne mase.

To zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki intravenske infuzije (kapalne infuzije v veno). Zdravnik bo določil trajanje infuzije.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila TEPEZZA, kot bi smeli

Zdravilo TEPEZZA vam bo dal zdravstveni delavec in ni verjetno, da bi ga dobili preveč. Če pa pride do tega, bo zdravnik pri vas spremljal morebitne znake in simptome neželenih učinkov in te simptome zdravil, če bo potrebno.

Če izpustite odmerek zdravila TEPEZZA

Če izpustite odmerek, se nemudoma posvetujte z zdravnikom in se dogovorite za nov termin za prejem zdravila TEPEZZA. Zdravnik bo odločil o tem, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Če ste prenehali z zdravljenjem z zdravilom TEPEZZA

Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom TEPEZZA, ne da bi se prej o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih simptomov med infundiranjem ali po njem:

Reakcije, povezane z infundiranjem (pogosto, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Pojavijo se vam lahko simptomi, kot so:

- oteženo dihanje ali bolečina v prsnem košu
- rdečina ali zardevanje kože ali izpuščaj
- mrzlica in drgetanje
- občutek siljenja na bruhanje
- omotica
- hitro bitje srca
- izguba zavesti

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo urgentno ambulantno, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Zelo visok krvni sladkor (hiperglikemija)

Zdravilo TEPEZZA lahko povzroči nenadzorovano visoko raven krvnega sladkorja, zlasti če že imate sladkorno bolezen ali predstopnjo sladkorne bolezni. Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro ali pojdite v najbližjo urgentno ambulantno, če se pri vas pojavijo znaki zelo visokega krvnega sladkorja, vključno z naslednjimi:

- diabetična ketoacidoza (občasna, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) – potencialno življenjsko nevarno stanje pri ljudeh s sladkorno boleznijo, ko pomanjkanje insulina povzroči zvišanje ravni krvnega sladkorja in ketonov. Zgodnji simptomi vključujejo občutek močne žeje in pogostejše uriniranje kot običajno. Pojavijo se vam lahko drugi simptomi, kot so občutek

- slabosti, bruhanje, občutek utrujenosti ali zmedenosti, bolečine v trebuhu, hitreje ali bolj globoko dihanje in zadah s sadnim vonjem;
- hiperosmolarno-hiperglikemično stanje (neznana pogostnost, pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) – resno stanje, do katerega pride, kadar se krvni sladkor močno zvišuje v obdobju več dni ali tednov, kar privede do hude dehidracije in zmedenosti.

Čim prej se obrnite na zdravnika, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Težave s sluhom

Pojavijo se vam lahko simptomi, kot so:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- občutek zamašenih ušes ali pritisk v ušesih (nelagodje v ušesih)
- delna ali popolna izguba sluha
- zvenenje ali šumenje v ušesih (tinitus)
- stanje, ko slišite svoj glas glasneje kot normalno
- pridušen sluh

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- poškodba ušesnega bobniča
- povečana občutljivost na določene zvoke

Poslabšanje vnetne črevesne bolezni (občasno, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Simptomi lahko vključujejo povečano število odvajanj mehkega blata z bolečinami v trebuhu ali krči ali kri v blatu.

Za več informacij glejte tudi poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“.

Drugi neželeni učinki:

Naslednji neželeni učinki so večinoma blagi do zmerni.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- mišični krči
- driska
- izguba las
- občutek močne utrujenosti ali pomanjkanja energije
- občutek slabosti (navzea)
- glavobol

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- suha koža
- spremembe v okušanju
- COVID-19
- visok krvni sladkor
- izguba telesne mase
- sladkorna bolezen
- cepljenje ali lomljenje nohtov ali odstopanje nohtov od nohtne posteljice
- izguba obrvi ali trepalnic
- predstopnja sladkorne bolezni
- razbarvanje nohtov
- izpad ene ali več menstruacij
- neredne menstruacije

- močne menstruacije
- blage menstruacije
- bolečina ali krči med menstruacijo

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vraščen noht

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TEPEZZA

Zdravilo TEPEZZA bodo shranili zdravstveni delavci v bolnišnici ali zdravstveni ustanovi.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial:

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TEPEZZA

- Učinkovina je teprotumumab.
- Ena viala vsebuje 500 mg teprotumumaba.

Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 20 (E432) in trehaloza dihidrat. Glejte poglavje 2, „Zdravilo TEPEZZA vsebuje polisorbit“.

Izgled zdravila TEPEZZA in vsebina pakiranja

Zdravilo TEPEZZA je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, ki je na voljo v stekleni viali z gumijastim zamaškom, ki vsebuje 500 mg teprotumumaba. Prašek je bel do belkast in je na voljo v viali za enkratni odmerek. Eno pakiranje vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Proizvajalec

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

Proizvajalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Амджен 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

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

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenim delavcem:

Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo TEPEZZA mora pripraviti zdravstveni delavec, ki mora uporabiti aseptično metodo, s katero zagotovi sterilnost pripravljene raztopine.

Priprava zdravila pred dajanjem

1. korak: Izračunajte odmerek (mg) in določite število vial, potrebnih za odmerek 10 ali 20 mg/kg glede na bolnikovo telesno maso. Ena viala zdravila TEPEZZA vsebuje 500 mg teprotumumaba.
2. korak: Z uporabo ustrezne aseptične tehnike rekonstituirajte vsako vialo z 10 ml vode za injekcije. Pazite, da toka redčila ne usmerite na liofilizirani prašek, ki je videti kot pogača. Raztopine ne stresajte, temveč jo nežno premešajte, tako da vrtite vialo, dokler se liofilizirani prašek ne raztopi. Rekonstituirana raztopina ima skupni volumen 10,5 ml. Odvzemite 10,5 ml rekonstituirane raztopine, da dobite 500 mg. Po rekonstituciji je končna koncentracija 47,6 mg/ml.
3. korak: Pred infundiranjem je treba rekonstituirano raztopino nadalje razredčiti v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Za pripravo razredčene raztopine uporabite 100-mililitrske infuzijske vrečke za odmerek, manjši od 1800 mg, in 250-mililitrske infuzijske vrečke za odmerek, enak ali večji od 1800 mg. Za ohranjanje konstantnega volumna v infuzijski vrečki je

treba uporabiti sterilno brizgo in iglo, da se odstrani volumen, enakovreden volumnu rekonstituirane raztopine za dodajanje v infuzijsko vrečko. Odvzeti volumen raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) je treba zavreči.

4. korak: Odvzemite potrebni volumen iz rekonstituiranih vial glede na bolnikovo telesno maso (v kg) in ga prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte. Če je razredčena raztopina pred dajanjem shranjena v hladilniku, poskrbite, da pred infundiranjem doseže sobno temperaturo. Poskrbite, da je zagotovljena sterilnost pripravljene raztopine.

Opazili niso nobenih inkompatibilnosti med teprotumumabom in polietilenskimi (PE), polivinilkloridnimi (PVC), poliuretanskimi (PUR) ali poliolefinskimi (PO) vrečkami in kompleti za intravensko dajanje.

Izgled po rekonstituciji

Po rekonstituciji je zdravilo TEPEZZA skoraj brezbarvna ali rahlo rjava, bistra do opalescentna raztopina brez tujih delcev. Pred uporabo je treba pregledati, ali so v rekonstituirani raztopini tuji delci in ali je razbarvana. Če opazite tuje delce ali razbarvanje, je treba raztopino zavreči.

Shranjevanje rekonstituirane in razredčene raztopine za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za rekonstituirano raztopino v viali je bila dokazana za do 4 ure pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C) ali za do 48 pri pogojih shranjevanja od 2 °C do 8 °C.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za razredčeno raztopino v infuzijski vrečki je bila dokazana za do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, nato pa še 24 ur pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljša od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih. Če je razredčena raztopina pred dajanjem shranjena v hladilniku, mora pred infundiranjem doseči sobno temperaturo.

Način uporabe

- Zdravilo je treba dati kot intravensko infuzijo. Ne sme se dajati v obliki hitre infuzije ali bolusa.
- Pred infundiranjem:
 - Prašek je treba rekonstituirati z vodo za injekcije.
 - Rekonstituirano raztopino je treba nadalje razredčiti v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.
- Zdravilo TEPEZZA se ne sme dajati sočasno z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.
- Prvi 2 infuziji razredčene raztopine je treba dajati v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 90 minut. Če bolnik to dobro prenaša, se lahko minimalno trajanje za naslednje infuzije skrajša na 60 minut.
- Če bolnik 60-minutne infuzije ne prenaša dobro, morajo naslednje infuzije še naprej trajati 90 minut in je treba hitrost infuzije zmanjšati, za naslednje infuzije pa je priporočena premedikacija.

Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.