

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TEPEZZA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Liofilizowany proszek w kolorze od białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

Zalecane wstępne leczenie

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Upośledzenie czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje związane z infuzją

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

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

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

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

Upośledzenie słuchu

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

Należy zalecić pacjentom niezwłoczne zgłaszanie lekarzowi objawów upośledzenia słuchu.

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

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

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

Jednoczesne terapie

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

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

Hiperglikemia

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

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

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

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

Antykoncepcja

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

Dodatkowe środki ostrożności

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

Materiały edukacyjne

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania teprotumumabu u kobiet w ciąży.

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Tabela 1. Działania niepożądane

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

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

¹ Patrz poniższy opis wybranych działań niepożądanych

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

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

Upośledzenie słuchu

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

Hiperglikemia

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

Nieswoiste zapalenie jelit (IBD)

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

Łysienie i utrata rzęs

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

Kurcze mięśni

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

Łamliwość paznokci

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

Aktywna orbitopatia tarczycowa

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

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

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

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

Wyniki skuteczności w badaniu TED01RV podsumowano w tabeli 2.

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

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

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

^aWartość p uzyskano z modelu regresji logistycznej z leczeniem i statusem palenia jako zmiennymi towarzyszącymi. Współczynnik szans dla teprotumumabu w porównaniu z placebo wynosił 8,86 (95% CI [3,29; 23,83]).

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

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

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

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

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

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

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Różnica w leczeniu (95% CI)	wartość p
Pierwszorzędowny punkt końcowy				
Wskaźnik odpowiedzi dot. wytrzeszczu, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Różnica w leczeniu (95% CI)	wartość p
Drugorzędowe punkty końcowe				
Ogólny wskaźnik odpowiedzi, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
Wskaźnik odpowiedzi CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Zmiana względem wartości wyjściowej dot. wytrzeszczu (mm) do 24 tygodnia, średnia LS	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Wskaźnik odpowiedzi dot. podwójnego widzenia, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Zmiana względem wartości wyjściowej funkcji wzroku według GO-QoL, średnia LS	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Zmiana względem wartości wyjściowej wyglądu według GO-QoL, średnia LS	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CAS = kliniczna skala aktywności; CI = przedział ufności; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; LS = metoda najmniejszych kwadratów

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

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

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

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

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

Przewlekła orbitopatia tarczycowa

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

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

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

Tabela 5. Przegląd parametrów skuteczności w badaniu HZNP-TEP-403 w 24. tygodniu (populacja ITT)

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Immunogenność

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rakotwórczość i mutagenność

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego ani mutagennego teprotumumabu.

Płodność

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

Toksyczność dla zarodka i płodu

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

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

Toksyczność u młodych zwierząt

U młodych (11–14 miesięcy) małp cynomolgus leczenie teprotumumabem przez 13 tygodni spowodowało zmniejszenie masy kostnej (zawartości mineralnej i gęstości kości), węższe kości z

cieńszą korą przypisywaną zmniejszonej ekspansji okostnej oraz zmniejszony przyrost masy ciała z pewnymi oznakami odwracalności po 13 tygodniach. Wyniki te wystąpiły przy ekspozycji podobnej do ekspozycji dorosłych ludzi przy proponowanej dawce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 20 (E432)
Trehaloza dwuwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Liofilizowany proszek w nieotwartej fiolce

4 lata

Rekonstruowany i rozcieńczony roztwór do infuzji

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

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

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

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

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

Przygotowanie produktu leczniczego przed podaniem

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

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1941/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Marzec 2026

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