

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TEPEZZA 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 500 mg teprotumumab. Teprotumumab er et fuldt humant monoklonalt IgG1-antistof, som er produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstere vha. rekombinant DNA-teknologi.

Den rekonstituerede opløsning indeholder 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) teprotumumab.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 1,05 mg polysorbat 20 pr. 10,5 ml rekonstitueret volumen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat)

Hvidt til off-white frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TEPEZZA er indiceret til voksne til behandling af moderat til svær thyroidea-associeret oftalmopati (TAO).

4.2 Dosering og administration

Behandling med dette lægemiddel skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af thyroidea-associeret oftalmopati. Det skal administreres af en sundhedsperson og under opsyn af en læge, og der skal være adgang til passende behandling i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner.

Dosering

Doseringen fastlægges på baggrund af patientens faktiske legemsvægt. Den anbefalede dosis er 10 mg/kg legemsvægt for den indledende dosis, efterfulgt af 20 mg/kg legemsvægt for 7 yderligere doser, der gives en gang hver tredje uge som en intravenøs infusion.

Ved de første 2 infusioner administreres den fortyndede opløsning som en intravenøs infusion over mindst 90 minutter. Hvis disse infusioner tåles godt, kan infusion 3 til 8 administreres over 60 minutter hver tredje uge (se Administration). Der forventes klinisk respons med 8 behandlingsdoser. Der må ikke administreres yderligere doser, hvis der ikke opnås respons med dette regime.

Anbefalet præmedicinering

Hos patienter, som straks får overfølsomhedsreaktioner eller infusionsrelaterede reaktioner under de første to infusioner af teprotumumab, anbefales præmedicinering med et antihistamin, antipyretika, kortikosteroider og/eller administration af alle efterfølgende infusioner med en langsommere infusionshastighed (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjusteringer hos patienter i alderen over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion forventes generelt ikke at have nogen signifikant indvirkning på monoklonale antistoffers farmakokinetik. Det anses derfor ikke for nødvendigt med dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion forventes generelt ikke at have nogen signifikant indvirkning på monoklonale antistoffers farmakokinetik. Det anses derfor ikke for nødvendigt med dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Teprotumumab bør ikke anvendes til børn fra fødslen til tidlig ungdom, indtil de er fuldt udvoksede, på grund af problemstillinger vedrørende potentiel nedgang i knoglemasse og nedgang i vægtøgning (se pkt. 5.3).

Teprotumumabs sikkerhed og virkning hos unge, som er fuldt udvoksede til under 18 år, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

- Dette lægemiddel skal administreres som en intravenøs infusion. Det må ikke administreres som en intravenøs push eller bolus.
- Forud for infusionen:
 - skal pulveret rekonstitueres med vand til injektionsvæsker
 - skal den rekonstituerede opløsning yderligere fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning.
- TEPEZZA må ikke administreres sammen med andre lægemidler i den samme infusionsslange.
- Ved de første 2 infusioner skal den fortyndede opløsning administreres intravenøst over mindst 90 minutter. Hvis dette tåles godt, kan minimumstiden for efterfølgende infusioner sænkes til 60 minutter.
- Hvis infusion over 60 minutter ikke tåles godt, skal minimumstiden for efterfølgende infusioner fastholdes på 90 minutter, infusionshastigheden skal sænkes, og præmedicinering anbefales for efterfølgende infusioner.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner

Teprotumumab kan forårsage infusionsreaktioner. Der er indberettet infusionsreaktioner hos ca. 4 % af de patienter, der har fået behandling med teprotumumab (se pkt. 4.8).

Infusionsreaktioner kan forekomme under en hvilken som helst af infusionerne eller inden for 90 minutter efter en infusion. Patienten skal overvåges nøje under hele infusionen og i 90 minutter efter afslutning af infusionen.

Efter overvågningsperioden skal patienten informeres om at søge læge ved symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, herunder forbigående hypertension, varmekøbbelse, takykardi, dyspnø, hovedpine, abdominalsmerter, muskelsmerter, palpitationer, udslæt, taktile hallucinationer, søvnsløvhed, stoppet næse, urticaria eller diarré.

Baseret på den infusionsrelaterede reaktions sværhedsgrad skal infusionen afbrydes eller seponeres, og passende lægebehandling iværksættes. Hos patienter, som oplever infusionsrelaterede reaktioner, skal følgende overvejes: præmedicinering med et antihistamin, antipyretika, kortikosteroider og/eller administration af alle efterfølgende infusioner med en langsommere infusionshastighed.

Nedsat hørelse

Teprotumumab kan forårsage svært nedsat hørelse, herunder høretab, som i nogle tilfælde kan være permanent. Der er observeret hændelser forbundet med nedsat hørelse, herunder høretab (indberettet som døvhed, neurosensorisk hypoakusis, ensidig døvhed, dysfunktion af tuba eustachiana, tuba aperta, hyperakusis, hypoakusis, autofoni og tinnitus samt sygdom i trommehinden), i kliniske forsøg (13,8 %) og ved erfaring efter markedsføring med teprotumumab (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om straks at indberette symptomer på høreforandringer til sundhedspersonalet.

Hos patienter med forudeksisterende nedsat hørelse kan der forekomme forværring af symptomerne på nedsat hørelse under eller efter afslutning af behandlingen med teprotumumab. Der skal foretages en benefit/risk-vurdering af behandlingen for disse patienter.

Patientens hørelse skal vurderes vha. audiometri, før behandlingen påbegyndes (den første infusion), i løbet af behandlingen (omkring den tredje eller fjerde infusion) og efter afslutning af behandlingen med teprotumumab. Hvis en patient oplever subjektive høreforandringer under behandlingen, anbefales det at foretage yderligere audiometriske vurderinger efter behov. Det tilrådes at overvåge høreforandring hos alle patienter i op til 6 måneder efter afslutning af behandlingen. Langvarig kontrol kan være nødvendigt for patienter, som har udviklet høreforandringer, efter den behandlende læges skøn.

Det anbefales kraftigt at seponere teprotumumab hos patienter, som oplever høretab, der kræver intervention, begrænser patientens evne til egenomsorg eller anses for at være omfattende.

Samtidige behandlinger

Der skal udvises forsigtighed ved administration af teprotumumab til patienter, der får samtidige behandlinger, som vides at forårsage ototoksicitet (f.eks. aminoglykosider, vancomycin, platinholdige

kemoterapeutika, slyngediuretika) på grund af den mulige risiko for additive virkninger på nedsat hørelse.

Der er ikke identificeret nogen interaktion mellem teprotumumab og lægemidler, som vides at forårsage muskelspasmer (f.eks. anti-thyroidea-lægemidler, fluorquinoloner, statiner) (se pkt. 4.5).

Hyperglykæmi

Der kan forekomme hyperglykæmi hos patienter, som får behandling med teprotumumab. Hændelser relateret til hyperglykæmi omfatter forhøjet blodglukose, diabetes mellitus, nedsat glukosetolerance og forhøjet glykeret hæmoglobin. I dobbeltblindede kliniske forsøg vedrørende TAO oplevede 13,2 % af patienterne (af hvilke 80 % havde præeksisterende diabetes eller præeksisterende diabetes mellitus) hyperglykæmi eller hændelser relateret til hyperglykæmi. Én patient udviklede diabetisk ketoacidose. Der er desuden observeret tilfælde af hyperosmolær hyperglykæmisk tilstand efter markedsføringen hos patienter med prædiabetes og diabetes (se pkt. 4.8).

Hyperglykæmi og relaterede hændelser skal om nødvendigt håndteres med lægemidler til glykæmisk kontrol. Patienterne skal vurderes for forhøjet blodglukose og symptomer på hyperglykæmi forud for infusionen, ligesom de skal overvåges under behandlingen med teprotumumab. Patienter med hyperglykæmi eller præeksisterende diabetes skal være i passende glykæmisk kontrol før behandlingen, og mens de får teprotumumab (se pkt. 4.8). Det anbefales at overvåge blodglukose i 6 måneder efter afslutning af behandlingen med teprotumumab.

Eksacerbation af præeksisterende inflammatorisk tarmsygdom (IBD)

Teprotumumab kan forårsage eksacerbation af præeksisterende inflammatorisk tarmsygdom (IBD). Patienter med IBD skal overvåges for opblussen af sygdom. Ved mistanke om eksacerbation af IBD skal det overvejes at seponere behandlingen. Patienter med præeksisterende inflammatorisk tarmsygdom blev udelukket fra kliniske studier (se pkt. 4.8).

Kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 6 måneder efter den sidste administration af teprotumumab (se pkt. 4.6).

Yderligere forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienterne skal informeres om at holde op med at ryge og undgå støj med høj intensitet under behandlingen med teprotumumab. Desuden skal blodtrykket være behørigt under kontrol, før og mens patienten får teprotumumab.

Uddannelsesmaterialer

Alle læger, som har til hensigt at udskrive TEPEZZA, skal sikre, at de har modtaget og sat sig ind i uddannelsesmaterialerne til sundhedspersoner. Lægen skal tale med patienten om dette lægemiddels fordele og risici og udlevere patientvejledningen til patienten. Patienten skal instrueres om straks at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på nedsat hørelse i løbet af behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og straks kontakte den behandlende læge, hvis de bliver gravide.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 1,05 mg polysorbat 20 pr. 10,5 ml rekonstitueret volumen. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Da teprotumumabs *clearance* fra kredsløbet sker via proteolytisk katabolisme, forventes der ingen metaboliske interaktioner med andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception (metoder, som resulterer i graviditetsrater på under 1 %) før behandlingen indledes, under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste administration af teprotumumab.

Graviditet

Der er ingen relevante data fra anvendelse af teprotumumab til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3).

Baseret på virkningsmekanismen, hæmning af insulinlignende vækstfaktor-1-receptor (IGF-1R), og de teratogene virkninger, der er observeret i dyreforsøg vedrørende udvikling kan teprotumumab forårsage kongenitte misdannelser såsom føtal væksthæmning og udviklingsforstyrrelser, hvis det administreres under graviditeten (se pkt. 5.3). Derfor er TEPEZZA kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis en patient bliver gravid under behandlingen med TEPEZZA, skal behandlingen seponeres, og patienten skal informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om teprotumumab udskilles i human mælk. Teprotumumab inducerede udviklingstoksicitet hos dyr (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld må teprotumumab derfor ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke udført studier til evaluering af virkningen af teprotumumab på menneskers fertilitet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3). Hos kvindelige deltagere i den fertile alder er der indberettet menstruationsforstyrrelser (amenorré, dysmenorré, kraftig menstruationsblødning, hypomenorré, uregelmæssig menstruation) i kliniske forsøg (se pkt. 4.8).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

TEPEZZA påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er indberettet træthed og hovedpine ved brug af teprotumumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er muskelspasmer (27,6 %), diarré (14,5 %), alopeci (13,2 %), hyperglykæmi (13,2 %), træthed (12,5 %), kvalme (10,5 %) og hovedpine (10,5 %).

De vigtigste alvorlige bivirkninger, der er blevet indberettet, er diabetisk ketoacidose (0,7 %), konduktiv døvhed (0,7 %), døvhed (1,3 %), ensidig døvhed (0,7 %), diarré (0,7 %), infusionsrelateret reaktion (0,7 %), diabetes mellitus (2,6 %) og inflammatorisk tarmsygdom (0,7 %) (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelformat

Bivirkninger, der er indberettet i kliniske forsøg, og som stammer fra spontane indberetninger, er anført herunder i tabel 1. Bivirkningernes hyppighed er baseret på 4 placebokontrollerede studier med 285 patienter (teprotumumab = 152 patienter, placebo = 133 patienter). Patienterne blev eksponeret for teprotumumab med en median på 148 dage. Bivirkningshyppighederne fra kliniske forsøg er baseret på bivirkningshyppigheder uanset årsag, hvor en del af hændelserne for en bivirkning kan have haft andre årsager end lægemidlet, som for eksempel sygdommen, andre behandlinger eller urelaterede årsager.

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse og efter hyppighed. Hyppighederne er defineret i henhold til denne konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1. Bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelig ($> 1/10$)	Almindelig ($> 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($> 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Ikke kendt/kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data
Infektioner og parasitære sygdomme		Covid-19			
Metabolisme og ernæring		Diabetes mellitus ¹ Hyperglykæmi ¹ Forhøjet blodglukose ¹ Forhøjet glykeret hæmoglobin ¹ Nedsat glukosetolerance ¹	Diabetisk ketoacidose ¹		Hyperosmolær hyperglykæmisk tilstand ^{1,2}
Nervesystemet	Hovedpine	Dysgeusi			
Øre og labyrint		Døvhed, hypoakusis, neurosensorisk hypoakusis, autofoni, dysfunktion af tuba eustachiana, tuba aperta, ubehag i øret, tinnitus	Konduktiv døvhed, ensidig døvhed, hyperakusis, sygdom i trommehinden		
Mave-tarmkanalen	Diarré Kvalme		Inflammatorisk tarmsygdom ¹		

MedDRA-systemorgan-klasse	Meget almindelig (> 1/10)	Almindelig (> 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (> 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (> 1/10.000 til < 1/1.000)	Ikke kendt/kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data
Hud og subkutane væv	Alopeeci	Tør hud Neglelejesygdom, misfarvede negle, onychoclasia, madarose	Indgroet negl		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelspasmer				
Det reproduktive system og mammae		Amenorré, hypomenorré, dysmenorré, uregelmæssig menstruation Kraftig menstruationsblødning			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed				
Undersøgelser		Vægttab			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Infusionsrelateret reaktion ¹			

¹ Se beskrivelsen af udvalgte bivirkninger herunder.

² Observeret efter markedsføring – hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner blev observeret hos 3,9 % af de patienter, der fik behandling med teprotumumab. Alle var lette eller moderate i intensitet og var forbigående, og de blev håndteret med antihistaminer og/eller kortikosteroider efter behov. Se pkt. 4.2 og 4.4 vedrørende handlinger, der skal iværksættes i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner.

Nedsat hørelse

I kliniske studier omfattede nedsat hørelse høretab [hypoakusis (5,3 %), tinnitus (3,3 %), døvhed (1,3 %), neurosensorisk hypoakusis (1,3 %) og ensidig døvhed (0,7 %), dysfunktion af tuba eustachiana (1,3 %), tuba aperta (1,3 %), autofoni (1,3 %), hyperakusis (0,7 %) og sygdom i trommehinden (0,7 %)]. En patient (0,7 %) med præsisterende nedsat hørelse indberettede en hændelse med neurosensorisk hypoakusis, som førte til seponering af teprotumumab. Desuden indberettede én patient (0,7 %) med præsisterende nedsat hørelse en alvorlig hændelse med konduktiv døvhed, som også medførte seponering af teprotumumab. Se pkt. 4.4 vedrørende klinisk håndtering af nedsat hørelse.

Hyperglykæmi

I kliniske studier var hyperglykæmi (5,3 %) og hændelser relateret til hyperglykæmi, herunder forhøjet blodglukose (3,3 %), diabetes mellitus (2,6 %), nedsat glukosetolerance (1,3 %) og forhøjet glykeret hæmoglobin (2,0 %), af let eller moderat sværhedsgrad, og de blev behandlet efter behov med behandlinger, der anvendes til glykæmisk kontrol. I kliniske studier blev der indberettet ét tilfælde af ketoacidose (0,7 %) hos en patient, som fik en enkelt dosis teprotumumab. Der er indberettet tilfælde

af hyperosmolær hyperglykæmisk tilstand efter markedsføringen. Hændelserne med diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose og hyperosmolær hyperglykæmisk tilstand forekom alle hos patienter med præeksisterende diabetes eller præeksisterende prædiabetes og andre komorbiditeter. Patienter med diabetes eller prædiabetes ved *baseline* kan opleve øgede hyperglykæmiske udsving, da insulin og IGF-1-receptorerne er homologe og deler nedstrøms signalveje. Der gives anbefalinger vedrørende håndtering af hyperglykæmi i pkt. 4.4.

Inflammatorisk tarmsygdom (IBD)

I studiet TED01RV fik en teprotumumab-behandlet deltager, som havde præeksisterende IBD, svær diarré. Denne alvorlige bivirkning (0,7 %) førte til seponering af behandlingen, se pkt. 4.4.

Alopeci og madarose

I kliniske studier oplevede 13,2 % af de patienter, der fik behandling med teprotumumab, alopeci, og 2,0 % oplevede madarose. De fleste tilfælde var milde. Patienterne kan opleve uafhjulpet hårtab efter afslutning af behandlingen med teprotumumab.

Muskelspasmer

I kliniske studier var muskelspasmer den hyppigst indberettede bivirkning, som opstod hos 27,6 % af patienterne. Nogle af disse hændelser udviklede sig mere end 4 måneder efter den sidste infusion og varede i mere end 3 måneder. Størstedelen af hændelserne var lette, forbigående, selvbegrænsende og kunne behandles uden behov for at afbryde behandlingen med teprotumumab.

Onykoklase

I kliniske studier blev der indberettet onykoklase hos 2,0 % af patienterne, og nogle af disse hændelser varede i mere end 3 måneder.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er intet kendt antidot mod overdosering af teprotumumab. Behandlingen består af seponering af lægemidlet og understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG13

Virkningsmekanisme

Teprotumumabs virkningsmekanisme hos patienter med TAO er ikke blevet karakteriseret fuldt ud. Teprotumumab binder sig til IGF-1R og blokerer dets aktivering og signalering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Teprotumumabs virkning og sikkerhed blev vurderet hos 287 patienter med thyroidea-associeret oftalmopati i fire randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J og HZNP-TEP-403).

I alle studierne fik patienterne teprotumumab administreret som en indledende intravenøs 10 mg/kg-infusion efterfulgt af 20 mg/kg-infusioner hver 3. uge til i alt 8 infusioner.

Patienterne skulle være eutyroide eller have thyroxin- og frit trijodtyronin-niveauer på under 50 % over eller under normale grænser. Patienter med optisk neuropati blev ekskluderet.

Patienter, som havde fået behandling med immunsuppressiva (herunder rituximab, tocilizumab eller andre non-steroidale immunsuppressiva inden for 3 måneder forud for screening), samt patienter, som havde brugt orale eller intravenøse steroider inden for 4 uger forud for screening, kunne ikke deltage i studierne. Desuden blev patienter, som havde gennemgået strålebehandling af øjenområdet eller operation for thyroidea-associeret oftalmopati, også ekskluderet.

Aktiv thyroidea-associeret oftalmopati

I studierne TED01RV, OPTIC og OPTIC-J deltog 225 patienter i alderen 18 år og derover med aktiv thyroidea-associeret oftalmopati (111 blev randomiseret til at få teprotumumab og 114 til at få placebo).

Patienterne med aktiv thyroidea-associeret oftalmopati havde i gennemsnit været diagnosticeret med TAO i 5,74 måneder, havde gennemsnitlig proptose af studieøjjet på 22,52 mm og havde en gennemsnitlig CAS-score (klinisk aktivitet) for studieøjjet på 5,0.

Demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika ved *baseline* for studiepopulationen i studierne TED01RV, OPTIC og OPTIC-J var: medianværdi for alder 52,0 år (interval 20 til 79), 14,2 % patienter 65 år eller derover, 72,4 % kvinder, og 76,0 % ikkerygere.

Det primære endepunkt i fase II-studiet TED01RV var samlet responsrate, defineret som procentdelen af deltagere med reduktion i CAS på ≥ 2 point og reduktion i proptosemåling for studieøjjet i forhold til *baseline* på ≥ 2 mm, under forudsætning af at der ikke var nogen tilsvarende forværring (stigning på ≥ 2 point i CAS eller stigning på ≥ 2 mm i proptose for det andet øje) i uge 24.

Effektresultaterne for studiet TED01RV er sammenfattet i tabel 2.

Tabel 2. Oversigt over effektparametre i studiet TED01RV i uge 24 (ITT-population)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Behandlingsforskel (95 % CI)	p-værdi
Primært endepunkt				
Samlet responsrate, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Sekundære endepunkter^b				
Proptose i studieøjjet (mm), <i>LS mean</i>	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS for studieøjjet, <i>LS Mean</i>	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Ændring i GO-QoL visuel funktionsevne i forhold til <i>baseline</i> , <i>LS mean</i>	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = klinisk aktivitetsscore, CI = konfidensinterval, ITT = *intention-to-treat*, GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life, LS = *Least Squares*

Bemærk: De viste resultater vedrører studieøjjet for samlet responsrate og ændring i proptose i forhold til *baseline*.

^a p-værdi blev indhentet fra en logistisk regressionsmodel med behandling og rygestatus som kovariat. Oddsratio for teprotumumab i forhold til placebo var 8,86 (95 % CI [3,29; 23,83]).

^b For sekundære endepunkter blev analyseresultaterne indhentet fra en MMRM (*mixed model for repeated measures*) med en ustruktureret kovariansmatrix, der anvendte behandling, rygestatus, *baseline*-værdi, besøg, behandling efter besøg og besøg efter *baseline*-værdi-interaktion som faste effekter. En ændring i forhold til *baseline* på nul blev tilskrevet ved det første *baseline*-besøg for patienter uden vurdering efter *baseline*.

Bemærk: For GO-QoL-analysevariabler er en transformeret score summen af scorer fra individuelle spørgsmål på en skala fra 0 (værste helbred) til 100 (bedste helbred).

Efter 48 uger uden behandling opretholdt 14 af 29 proptose-responderter (48,3 %) i teprotumumab-gruppen responsstatus, og 11 af 29 (37,9 %) oplevede recidiv. Recidiv blev defineret som en stigning i proptose i studieøjlet på ≥ 2 mm i forhold til uge 24.

Det primære endepunkt i fase III-studierne OPTIC og OPTIC-J var proptose-responsraten i uge 24 (defineret som andelen af patienter med en reduktion i proptose i studieøjlet på ≥ 2 mm i forhold til *baseline*, uden forværring af proptose (stigning på ≥ 2 mm) i det andet øje).

Effektresultaterne af studierne OPTIC og OPTIC-J er sammenfattet i henholdsvis tabel 3 og tabel 4.

Tabel 3. Oversigt over effektparametre i studiet OPTIC i uge 24 (ITT-population)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Behandlingsforskel (95 % CI)	p-værdi
Primært endepunkt				
Proptose-responsrate, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Sekundære endepunkter				
Samlet responsrate, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
CAS-responsrate, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Ændring i proptose i forhold til <i>baseline</i> (mm) til og med uge 24, <i>LS mean</i>	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Diplopi-responsrate, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Ændring i GO-QoL visuel funktionsevne i forhold til <i>baseline</i> , <i>LS mean</i>	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Ændring i GO-QoL-udsende i forhold til <i>baseline</i> , <i>LS mean</i>	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = klinisk aktivitetsscore, CI = konfidensinterval, GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life,

ITT = *intention-to-treat*, LS = *Least Squares*

Bemærk: De viste resultater er for studieøjlet for proptose-responsrate, samlet responsrate, CAS-responsrate og diplopi-responsrate.

Samlet responsrate = Samlede responderter defineres som havende opnået en reduktion i CAS på ≥ 2 point og en reduktion i proptose i forhold til *baseline* på ≥ 2 mm, under forudsætning af at der ikke var nogen tilsvarende forværring (stigning på ≥ 2 point/mm) i CAS eller proptose i det andet øje i uge 24.

CAS-responsrate = CAS-responderter defineres som havende opnået en reduktion til en CAS på 0 eller 1 i uge 24.

Diplopi-responsrate = Diplopi-responderter defineres som havende opnået en reduktion i diplopi i studieøjlet på ≥ 1 grad uden forværring med mindst én grad i det andet øje i uge 24.

^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test stratificeret efter status for tobaksforbrug (ryger kontra ikkeryger).

^b Resultater indhentet fra en MMRM-analyse (*mixed model for repeated measures*) med en ustruktureret kovariansmatrix, som omfattede *baseline*-værdi, status for tobaksforbrug, behandlingsgruppe, besøg, besøg efter behandling og besøg efter *baseline*-værdi-interaktioner. En ændring i forhold til *baseline* på 0 blev tilskrevet ved det første besøg efter *baseline* for alle patienter, der ikke havde en værdi efter *baseline*.

^c Evalueret kun på baggrund af de patienter, der havde diplopi ved *baseline*.

Af 34 proptose-responderter i uge 24, recidiverede 10 (29,4 %) i løbet af den 48 uger lange opfølgning uden behandling. Blandt de 21, der blev vurderet i uge 72, opretholdt 19 (90,5 %) deres responsstatus.

Tabel 4. Oversigt over effektparametre i studiet OPTIC-J i uge 24 (ITT-population)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Behandlingsforskel (95 % CI)	p-værdi
Primært endepunkt				
Proptose-responsrate, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Sekundære endepunkter				
Samlet responsrate, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS-responsrate, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Ændring i proptose i forhold til <i>baseline</i> , <i>LS mean</i>	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = klinisk aktivitetsscore, CI = konfidensinterval, ITT = *intention-to-treat*, LS = *least squares*

Bemærk: De viste resultater er for studieøjet for proptose-responsrate, samlet responsrate og CAS-responsrate.

Samlet responsrate = Samlede respondenter defineres som havende opnået en reduktion i CAS på ≥ 2 point og en reduktion i proptose i forhold til *baseline* på ≥ 2 mm, under forudsætning af at der ikke var nogen tilsvarende forværring (stigning på ≥ 2 point/mm) i CAS eller proptose i det andet øje i uge 24.

CAS-responsrate = CAS-respondenter defineres som havende opnået en reduktion til en CAS på 0 eller 1 i uge 24.

^a p-værdi blev estimeret fra Cochran-Mantel-Haenszel-test justeret for randomiseringsstratificeringsfaktoren (status for tobaksforbrug).

^b p-værdi er fra MMRM-analyse (*mixed model for repeated measures*) med en ustruktureret varians-kovariansmatrix, som omfattede ændring i forhold til *baseline*-værdi som den afhængige variabel og følgende kovariater: *baseline*-værdi, behandlingsgruppe, status for tobaksforbrug, besøg, besøg efter behandling og besøg efter *baseline*-værdi-interaktioner.

Kronisk thyroidea-associeret oftalmopati

I fase IV-studiet (HZNP-TEP-403) deltog 62 patienter med kronisk thyroidea-associeret oftalmopati (42 blev randomiseret til at få teprotumumab og 20 til at få placebo). Patienterne med kronisk thyroidea-associeret oftalmopati havde i gennemsnit været diagnosticeret med TAO i 5,18 år, havde gennemsnitlig proptose af studieøjet på 24,40 mm og havde en gennemsnitlig CAS-score for studieøjet på 0,4. Demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika ved *baseline* for studiepopulationen var: medianværdi for alder 49 år (interval: 18 til 75), 85,5 % patienter under 65 år, 14,5 % patienter i alderen 65 år eller derover, 80,6 % kvinder og 87,1 % ikkerygere.

Det primære endepunkt i studiet HZNP-TEP-403 var den gennemsnitlige ændring i proptose i studieøjet i uge 24 i forhold til *baseline*. Det første sekundære endepunkt var proptose-responsraten, defineret som procentdelen af deltagere med en reduktion i proptose i studieøjet i forhold til *baseline* på ≥ 2 mm, uden forværring af proptose (stigning på ≥ 2 mm) i det andet øje i uge 24.

Effekteresultaterne for studiet HZNP-TEP-403 er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5. Oversigt over effektparametre i studiet HZNP-TEP-403 i uge 24 (ITT-population)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Behandlingsforskel (95 % CI)	p-værdi
Primært endepunkt				
Ændring i proptose i uge 24 i forhold til <i>baseline</i> , <i>LS mean</i>	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
Sekundært endepunkt				
Proptose-responsrate, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Behandlingsforskel (95 % CI)	p-værdi
Ændring i GO-QoL visuel funktionsevne i forhold til <i>baseline</i> , <i>LS mean</i>	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

CI = konfidensinterval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life, ITT = *intention-to-treat*, LS = *least squares*
 Bemærk: For responsrater blev en deltager, som ikke fik foretaget evalueringen i uge 24, anset for at være non-respondent.
 Bemærk: De viste resultater er for studieøjeblik for ændring i proptose i forhold til *baseline* i uge 24 og proptose-responsrate.
^a p-værdi er fra MMRM-analyse (*mixed model for repeated measures*) med en ustruktureret varians-kovariansmatrix, som omfattede ændring i forhold til *baseline*-værdi som den afhængige variabel og følgende kovariater: *baseline*-værdi, behandlingsgruppe, besøg, besøg efter behandling og besøg efter *baseline*-værdi-interaktioner.
^b p-værdi er fra Fishers eksakte test. Placebo var referencegruppen for analysen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TEPEZZA i alle undergrupper af den pædiatriske population med thyroidea-associeret oftalmopati (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Immunogenicitet

I et randomiseret, placebokontrolleret studie (OPTIC), hvor teprotumumab blev administreret intravenøst over en periode på 24 uger til deltagere med aktiv TAO, testede 4,9 % (2 af 41) af deltagerne positiv for anti-lægemiddelantistoffer ved besøgene efter *baseline*. Der var ingen påviselig indvirkning af ADA på virkning, sikkerhed eller farmakokinetik.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Teprotumumabs farmakokinetik blev beskrevet vha. en to-kompartmental populationsfarmakokinetisk model. Baseret på data fra 10 raske forsøgspersoner (enkelt intravenøs infusion med en dosis på 1.500 mg) og 176 patienter med TAO (første infusion med 10 mg/kg efterfulgt af 7 gentagne doser med 20 mg/kg hver 3. uge) følger teprotumumab dosisproportional farmakokinetik. Efter det anbefalede dosisregime (første infusion med 10 mg/kg efterfulgt af 7 gentagne doser på 20 mg/kg hver 3. uge) var de gennemsnitlige ($\pm$ SD) estimer for AUC_{ss}, højeste C_{max,ss} og laveste C_{min,ss} for koncentrationer af teprotumumab henholdsvis 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ t/ml, 675 ($\pm$ 147) mikrog./ml og 159 ($\pm$ 38) mikrog./ml.

Fordeling

Efter det anbefalede teprotumumab-doseringsregime var det estimerede populationsfarmakokinetiske gennemsnit ($\pm$ SD) for fordelingsvolumen af teprotumumab 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Biotransformation

Teprotumumabs metabolisering er ikke blevet karakteriseret fuldt ud. Det forventes dog, at teprotumumab metaboliseres via proteolyse.

Elimination

Efter det anbefalede teprotumumab-doseringsregime var det estimerede populationsfarmakokinetiske gennemsnit ($\pm$ SD) for teprotumumabs *clearance* 0,27 ($\pm$ 0,07) l/dag, og for eliminationshalveringstid var det 22 ($\pm$ 4) dage.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i teprotumumabs farmakokinetik efter administration af teprotumumab baseret på patientens alder (18-80 år), køn, etnisk oprindelse, nyrefunktion, bilirubinniveauer, eller niveauer af aspartataminotransferase (ASAT) eller

alaninaminotransferase (ALAT). Dosisjusteringer anses ikke for nødvendige for patienter med nedsat nyre- og leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I studier af toksicitet efter gentagne doser givet til javamakakker forekom der ikke-negativ, reversibel tymusatrofi, nedsat basisk fosfatase i serum og nedsat vægtøgning hos dyr ved eksponeringer svarende til eksponeringen hos mennesker ved den foreslåede kliniske dosis.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Teprotumumabs karcinogene eller mutagene potentiale blev ikke evalueret.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen fund vedrørende histopatologi eller toksicitet for hanners eller hunners kønsorganer i studier af toksicitet efter gentagne doser givet til javamakakker.

Embryoføtal toksicitet

I et studie af embryoføtal udvikling fik syv drægtige javamakakker dosering intravenøst med ét dosisniveau af teprotumumab (8,3 gange den maksimale dosis, der anbefales til mennesker baseret på AUC) én gang om ugen fra gestationsdag 20 til og med afslutning på gestation. Forekomsten af abort var højere for den gruppe, der fik behandling med teprotumumab (2 ud af 7 fostre, 28,6 %) sammenlignet med kontrolgruppen (1/6, 16,7 %). Teprotumumab forårsagede nedsat fostervækst i drægtighedsperioden, nedsat fosterstørrelse og -vægt ved kejsersnit, nedsat placentavægt og -størrelse samt nedsat mængde af amnionvæske. Der blev observeret flere udvendige og skeletmæssige abnormiteter hos alle eksponerede fostre, herunder: misdannet kranium, tætsiddende øjne, mikrognati, udstikkende og indsnævret næse samt ossifikationsabnormiteter af kranieknogler, sternebrae, karpal- og tarsalknogler samt tænder. Testdosen var niveauet uden observeret skadelig effekt på moderdyret.

Baseret på teprotumumabs virkningsmekanisme, som er hæmning af IGF-1R-signalering, kan eksponering for teprotumumab forårsage fosterskader.

Toksicitet hos ungdyr

Hos unge javamakakker (11-14 måneder gamle) resulterede behandling med teprotumumab i 13 uger i nedsat knoglemasse (knoglemineralindhold og -tæthed), smallere knogler med tyndere cortex tilskrevet reduceret periosteal ekspansion samt nedsat vægtøgning med visse tegn på reversibilitet efter 13 ugers restitution. Disse fund forekom ved eksponeringer svarende til eksponeringen hos voksne mennesker ved den foreslåede kliniske dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Polysorbat 20 (E432)
Trehalosedihydrat

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Frysetørret pulver i uåbnet hætteglas

4 år

Rekonstitueret og fortyndet infusionsvæske, opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset er blevet påvist i op til 4 timer ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C) eller i op til 48 timer ved opbevaringsforhold med 2 °C - 8 °C.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den fortyndede opløsning i infusionspose er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af 24 timer ved opbevaringsforhold med stuetemperatur (20 °C - 25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold under brug brugerens ansvar og må normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Ved opbevaring i køleskab forud for administration skal den fortyndede opløsning bringes til stuetemperatur før infusion.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml type I-hætteglas af klart glas med en grå prop (flurotec-belagt chlorbutyl) og en aluminiumsforsøgling med en matrød *flip-off*-hætte af polypropylen.

Hver æske indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

TEPEZZA skal klargøres af en sundhedsperson vha. aseptisk teknik for at sikre den klargjorte opløsnings sterilitet.

Efter rekonstitution er teprotumumab en næsten farveløs eller let brun klar til opaliserende opløsning, som er fri for fremmede partikler. Den rekonstituerede opløsning skal kontrolleres for partikler og misfarvning inden administration. Hætteglasset skal kasseres, hvis der observeres partikler eller misfarvning. Se pkt. 6.3 vedrørende stabilitet efter rekonstitution.

Klargøring af lægemidlet før administration

Trin 1: Beregn dosen (mg), og bestem det antal hætteglas, der skal bruges til dosen på 10 eller 20 mg/kg baseret på patientens legemsvægt. Hvert hætteglas indeholder 500 mg teprotumumab.

Trin 2: Rekonstituer hvert hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker vha. passende aseptisk teknik. Sørg for, at strømmen af fortyndingsvæske ikke rettes mod det frysetørrede pulver, som ligner en kage. Omryst ikke hætteglasset, men hvirvl det forsigtigt rundt ved at rotere hætteglasset, indtil det frysetørrede pulver er opløst. Den rekonstituerede opløsning har et samlet volumen på 10,5 ml. Træk

10,5 ml rekonstitueret opløsning op for at få 500 mg. Efter rekonstitution er den endelige koncentration 47,6 mg/ml.

Trin 3: Den rekonstituerede opløsning skal yderligere fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske før infusion. Den fortyndede opløsning klargøres vha. 100 ml infusionsposer til en dosis på under 1.800 mg og 250 ml infusionsposer til en dosis på 1.800 mg eller derover. For at opretholde et konstant volumen i infusionsposen skal der anvendes en steril sprøjte og kanyler til at fjerne det beregnede volumen svarende til mængden af rekonstitueret opløsning, der skal tilsættes infusionsposen. Det volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, der fjernes, skal kasseres.

Trin 4: Udtag det nødvendige volumen fra det eller de rekonstituerede hætteglas baseret på patientens legemsvægt (i kg), og overfør det til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske. Bland den fortyndede opløsning ved at vende posen forsigtigt op og ned. Undlad at omryste. Ved opbevaring i køleskab forud for administration skal den fortyndede opløsning have lov at nå stuetemperatur før infusion. Vær omhyggelig med at sikre den klargjorte opløsnings sterilitet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Der er ikke observeret nogen uforlideligheder mellem teprotumumab og poser og administrationssæt til intravenøs administration af polyethylen (PE), polyvinylchlorid (PVC), polyurethan (PUR) eller polyolefin (PO).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1941/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
2860 Søborg
Danmark

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før TEPEZZA tages i brug i den enkelte medlemsstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale uddannelsesprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og alle andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Formålet med uddannelsesprogrammet er at:

- tilvejebringe oplysninger til sundhedspersoner vedrørende risiciene for nedsat hørelse og embryoføtal toksicitet.
- tilvejebringe oplysninger til patienter vedrørende risiciene for nedsat hørelse og embryoføtal toksicitet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alt sundhedspersonale, der er involveret i plejen af patienter, der vil blive behandlet med TEPEZZA, i hver enkelt medlemsstat, hvor TEPEZZA markedsføres, har adgang til følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner
- Patientinformationspakke

Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersoner

• Vejledning til sundhedspersoner

- Hvad der vides om TEPEZZAs sikkerhed for så vidt angår nedsat hørelse og embryoføtal toksicitet.
- Håndtering af tidlige tegn og symptomer på nedsat hørelse.
- Før der træffes beslutning om behandling med TEPEZZA, skal lægen oplyse patienten om følgende:
 - At TEPEZZA kan forårsage nedsat hørelse, og de tegn og symptomer, patienten skal holde øje med.
 - Behovet for at overvåge for nedsat hørelse og passende behandling.
 - At patienten skal søge lægehjælp hurtigst muligt, hvis han/hun oplever ændringer i hørelsen.
 - At TEPEZZA kan skade det ufødte barn.
 - At patienter, som overvejer behandling med TEPEZZA, skal fortælle det til deres læge, hvis de er gravide.
 - Vigtigheden af at anvende passende kontraception under behandlingen med TEPEZZA.

- At patienter, som er i behandling med TEPEZZA, hurtigst muligt skal fortælle det til lægen, hvis de bliver gravide.
- Sundhedspersonen udleverer patientvejledningen og indlægssedlen til patienten.

Patientinformationspakken:

- Indlægsseddel
- Patientvejledning
- **Patientvejledning:**
 - Beskrivelse af risikoen for nedsat hørelse og de væsentligste tegn og symptomer.
 - Beskrivelse af, hvad patienten skal gøre, hvis der opstår tegn og symptomer på nedsat hørelse.
 - Oplysninger om lægens undersøgelse af hørelsen før, under og efter behandlingen med TEPEZZA.
 - Instruktioner om at søge lægehjælp, hvis patienten får problemer med hørelsen eller oplever en forværring af eksisterende problemer med hørelsen.
 - Oplysninger om risikoen for skade på det ufødte barn.
 - Instruktioner om at fortælle det til lægen, hvis patienten er gravid, før behandlingen med TEPEZZA startes.
 - Instruktioner om egnet kontraception, mens patienten er i behandling med TEPEZZA.
 - Instruktioner om hurtigst muligt at fortælle det til lægen, hvis patienten bliver gravid, mens hun tager TEPEZZA.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TEPEZZA 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
teprotumumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 500 mg teprotumumab.
Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 47,6 mg/ml teprotumumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 20 (E432), trehalosedihydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1941/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Godkendt afgørelse om fritagelse fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLASSETS ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TEPEZZA 500 mg pulver til koncentrat
teprotumumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 500 mg teprotumumab.
Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 47,6 mg/ml teprotumumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 20 (E432), trehalosedihydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

I.v. efter rekonstitution og fortynding
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen vedrørende det fortyndede lægemiddels holdbarhed.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1941/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

TEPEZZA 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning teprotumumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPEZZA
3. Sådan får du TEPEZZA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

TEPEZZA indeholder teprotumumab, som er en type protein (monoklonalt antistof).

Dette lægemiddel bruges hos voksne til at behandle moderat til svær thyroidea-associeret oftalmopati (TAO).

TAO er en autoimmun sygdom, hvor immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) angriber musklerne og fedtvævet omkring øjnene. Der findes et protein, som kaldes IGF-1R, i musklerne og fedtvævet omkring øjnene. Hos personer med TAO aktiverer immunsystemet IGF-1R, hvilket forårsager betændelse og hævelse, som kan skubbe øjnene frem og få dem til at bule ud. Det kan også medføre dobbeltsyn, og i svære tilfælde kan det forårsage permanent skade på synet.

Det aktive stof i TEPEZZA, teprotumumab, blokerer IGF-1R-proteinet, hvilket forhindrer immunsystemet i at angribe muskel- og fedtvævet omkring øjnene. Dette er med til at reducere hævelsen, lindre trykket omkring øjnene og forbedre symptomerne på sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPEZZA

Du må ikke få TEPEZZA

- hvis du er allergisk over for teprotumumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i TEPEZZA (angivet i afsnit 6)
- hvis du er gravid (se afsnittet "Graviditet, amning og prævention").

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får TEPEZZA, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får TEPEZZA, hvis du:

- har eller har haft problemer med hørelsen, eller hvis du bruger høreapparat
- er følsom over for høje lyde
- har diabetes eller prædiabetes
- har inflammatorisk tarmsygdom
- er gravid eller planlægger at blive gravid
- ryger
- nogensinde har haft højt blodtryk.

Du skal holde op med at ryge, inden du begynder på behandlingen. Lægen vil måske overvåge dit blodtryk før og under behandlingen.

Din læge vil forklare fordelene og risiciene ved TEPEZZA for dig og udlevere en "Patientvejledning", der kan hjælpe dig med at forstå risikoen for at udvikle problemer med hørelsen og behovet for at bruge sikker prævention under behandlingen.

Infusionsrelaterede reaktioner

Du vil blive overvåget under infusionen og i 90 minutter efter for at se, om du udvikler en reaktion på infusionen. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får symptomer på en infusionsrelateret reaktion, især hvis det sker efter overvågningsperioden. Symptomer på infusionsrelaterede reaktioner er anført under "Bivirkninger" i afsnit 4.

Højt blodsukker (hyperglykæmi)

TEPEZZA kan få blodsukkeret til at stige, især hvis du allerede har diabetes eller prædiabetes (se afsnit 4 "Bivirkninger").

Lægen eller sygeplejersken vil kontrollere dit blodsukkerniveau, før du starter på behandlingen, under behandlingen og i op til 6 måneder efter afslutning af behandlingen. Tal med lægen, hvis du har diabetes, og dit blodsukker ikke er ordentligt under kontrol med de diabeteslægemidler, du får på nuværende tidspunkt. Det er vigtigt at sikre, at der er styr på dit blodsukker, før du starter behandlingen med TEPEZZA.

Problemer med hørelsen

TEPEZZA kan give problemer med hørelsen, herunder alvorligt høretab, som kan være permanent. Symptomerne på problemer med hørelsen er angivet under "Bivirkninger" i afsnit 4. Hvis du allerede har problemer med hørelsen, kan dine symptomer blive værre under eller efter behandlingen. Kontakt lægen snarest muligt, hvis du på noget tidspunkt bemærker ændringer i din hørelse.

Du skal undgå høje lyde under behandlingen. Din hørelse vil blive overvåget med en høreprøve, før behandlingen påbegyndes, i løbet af behandlingen og efter afslutning af behandlingen.

Lægen vil beslutte, om der er behov for yderligere høreprøver, og vil overvåge din hørelse i 6 måneder, efter du har afsluttet behandlingen. Hvis du oplever høretab, der kræver lægebehandling, påvirker din evne til at udføre dagligdags opgaver eller bliver værre, vil lægen måske standse behandlingen med TEPEZZA.

Inflammatorisk tarmsygdom

TEPEZZA kan forværre eksisterende inflammatorisk tarmsygdom (IBD), betændelse i tyk- og endetarm, herunder blødende tyktarmsbetændelse og Crohns sygdom. Fortæl det til lægen eller søg lægehjælp snarest muligt, hvis du oplever tegn på opblussen af IBD under behandlingen (se afsnit 4).

Børn og unge

TEPEZZA frarådes til børn og unge under 18 år. Sikkerheden og fordelene ved dette lægemiddel er ikke blevet fastslået hos disse patientgrupper.

Brug af andre lægemidler sammen med TEPEZZA

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder også håndkøbslægemidler og urtemedicin.

Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager lægemidler, der kan påvirke din hørelse, f.eks.:

- visse antibiotika (f.eks. aminoglykosider eller vancomycin)
- platinholdige lægemidler, der bruges til at behandle kræft
- vandtabletter (slyngediuretika), der bruges til at fjerne overskydende væske.

Brug af disse sammen med TEPEZZA kan øge risikoen for høreproblemer.

Graviditet, amning og prævention

Graviditet

Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller sygeplejersken til råd, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke få dette lægemiddel, hvis du er gravid. TEPEZZA kan skade det ufødte barn.

Prævention

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du får behandling med TEPEZZA og i mindst 6 måneder efter din sidste behandling.

Amning

Du må ikke få dette lægemiddel, hvis du ammer. Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i human mælk, og risikoen for det ammende barn er ukendt. Hvis du planlægger at amme, skal du spørge lægen eller sygeplejersken til råds, før du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan blive træt eller få hovedpine, mens du får behandling med TEPEZZA. Det kan påvirke din evne til at køre bil eller motorcykel eller bruge maskiner. Du må ikke køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner, hvis du har disse symptomer.

TEPEZZA indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 1,05 mg polysorbat 20 pr. 10,5 ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du TEPEZZA

Du vil få dette lægemiddel på hospitalet under opsyn af en sundhedsperson.

Du vil få otte infusioner, der gives på én gang hver tredje uge. Dosen af TEPEZZA afhænger af din legemsvægt.

En læge eller sygeplejerske vil give dig lægemidlet som en intravenøs infusion (et drop i en blodåre). Lægen bestemmer infusionens varighed.

Hvis du har fået for meget TEPEZZA

TEPEZZA gives af sundhedspersoner, og det er usandsynligt, at du får for meget. Hvis det sker, vil lægen overvåge dig for tegn eller symptomer på bivirkninger og behandle disse symptomer, hvis det er nødvendigt.

Hvis du har glemt at få en dosis TEPEZZA

Hvis du har glemt at få en dosis, skal du kontakte lægen med det samme for at få at vide, hvad du skal gøre, og for at få en ny tid til at få TEPEZZA. Lægen vil beslutte, hvornår du skal have den næste dosis.

Hvis du holder op med at få TEPEZZA

Du må ikke holde op med behandlingen med TEPEZZA, medmindre du har talt med lægen om det.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogle af følgende symptomer under eller efter infusionen:

Infusionsrelaterede reaktioner (almindelige, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Symptomerne kan for eksempel være:

- vejrtrækningsbesvær eller smerter i brystet
- rødme eller blussen i huden eller udslæt
- kulderystelser eller rysten
- følelsen af at være syg
- let svimmelhed
- hurtig hjertebanken
- bevidsthedstab

Søg læge, eller kontakt nærmeste akutafdeling med det samme, hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer:

Meget højt blodsukker (hyperglykæmi)

TEPEZZA kan forårsage ukontrolleret højt blodsukker, især hvis du allerede har diabetes eller prædiabetes. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, eller kontakt nærmeste akutafdeling med det samme, hvis du oplever tegn på meget højt blodsukker, herunder:

- Diabetisk ketoacidose (ikke almindelig, kan ramme op til 1 ud af 100 personer) – en potentielt livstruende tilstand hos personer med diabetes, hvor mangel på insulin forårsager en stigning i blodsukkerniveauet og ketoner. Tidlige symptomer omfatter stærk tørst og hyppigere vandladning end sædvanligt. Du kan opleve andre symptomer som kvalme, opkastning, træthed eller forvirring, mavesmerter, hurtigere eller dybere vejrtrækning og ånde, der lugter frugtagtigt.
- En tilstand, der kaldes hyperosmolær hyperglykæmisk tilstand (ikke kendt, hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Det er en alvorlig tilstand, der forekommer, når

blodsukkeret bliver ekstremt højt over flere dage eller uger, hvilket fører til kraftig dehydrering og forvirring.

Søg læge hurtigst muligt, hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer:

Problemer med hørelsen

Symptomerne kan for eksempel være:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- en fornemmelse af tilstoppede ører eller tryk i øret (ubehag i øret)
- delvist eller fuldstændigt høretab
- ringen eller summen for ørerne (tinnitus)
- at høre din egen stemme højere end normalt
- dæmpet hørelse

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- skade på trommehinden
- øget følsomhed over for visse lyde

Forværring af inflammatorisk tarmsygdom (ikke almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Symptomerne kan omfatte et øget antal løse afføringer med mavesmerter eller mavekrampe eller blod i afføringen.

Se også afsnit 2 ”Advarsler og forholdsregler” for at få flere oplysninger.

Andre bivirkninger:

De fleste af nedenstående bivirkninger er lette til moderate.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- muskelkramper
- diarré
- hårtab
- ekstrem træthed eller manglende energi
- følelsen af at være syg (kvalme)
- hovedpine

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- tør hud
- smagsforandringer
- Covid-19
- højt blodsukker
- vægttab
- diabetes mellitus
- flossede eller knækkede negle, eller negle, der løsner sig fra neglelejet
- tab af øjenbryn eller øjenvipper
- prædiabetes
- misfarvede negle
- en eller flere udeblevne menstruationer
- uregelmæssig menstruation
- kraftig menstruation

- svag menstruation
- smerter eller kramper ved menstruation

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- indgroet negl

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

TEPEZZA opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre æske og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas:

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TEPEZZA indeholder:

- Aktivt stof: teprotumumab.
- Hvert hætteglas indeholder 500 mg teprotumumab.

Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 20 (E432) og trehalosedihydrat. Se afsnit 2 ”TEPEZZA indeholder polysorbat”.

Udseende og pakningsstørrelser

TEPEZZA er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som leveres i et hætteglas af glas med en gummiprop, der indeholder 500 mg teprotumumab. Pulveret er hvidt til off-white og leveres i et hætteglas til engangsbrug. Hver pakning indeholder ét hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holland

Fremstiller

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

Fremstiller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Dosering og administration

TEPEZZA skal klargøres af en sundhedsperson vha. aseptisk teknik for at sikre den klargjorte opløsnings sterilitet.

Klargøring af lægemidlet før administration

Trin 1: Beregn dosen (mg), og bestem det antal hætteglas, der skal bruges til dosen på 10 eller 20 mg/kg baseret på patientens legemsvægt. Hvert hætteglas med TEPEZZA indeholder 500 mg teprotumumab.

Trin 2: Rekonstituer hvert hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker vha. passende aseptisk teknik. Sørg for, at strømmen af fortyndingsvæske ikke rettes mod det frysetørrede pulver, som ligner en kage. Omryst ikke hætteglasset, men hvirvl det forsigtigt rundt ved at rotere hætteglasset, indtil det frysetørrede pulver er opløst. Den rekonstituerede opløsning har et samlet volumen på 10,5 ml. Træk 10,5 ml rekonstitueret opløsning op for at få 500 mg. Efter rekonstitution er den endelige koncentration 47,6 mg/ml.

Trin 3: Den rekonstituerede opløsning skal yderligere fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske før infusion. Den fortyndede opløsning klargøres vha. 100 ml infusionsposer til en dosis på under 1.800 mg og 250 ml infusionsposer til en dosis på 1.800 mg eller derover. For at opretholde et konstant volumen i infusionsposen skal der anvendes en steril sprøjte og kanyle til at fjerne volumen svarende til mængden af rekonstitueret opløsning, der skal tilsættes infusionsposen. Det volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, der fjernes, skal kasseres.

Trin 4: Udtag det nødvendige volumen fra det eller de rekonstituerede hætteglas baseret på patientens legemsvægt (i kg), og overfør det til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske. Bland den fortyndede opløsning ved at vende posen forsigtigt op og ned. Undlad at omryste. Ved opbevaring i køleskab forud for administration skal den fortyndede opløsning have lov at nå stuetemperatur før infusion. Vær omhyggelig med at sikre den klargjorte opløsnings sterilitet.

Der er ikke observeret nogen uforlideligheder mellem teprotumumab og poser og administrationssæt til intravenøs administration af polyethylen (PE), polyvinylchlorid (PVC), polyurethan (PUR) eller polyolefin (PO).

Udseende efter rekonstitution

Efter rekonstitution er TEPEZZA en næsten farveløs eller let brun klar til opaliserende opløsning, som er fri for fremmede partikler. Den rekonstituerede opløsning skal kontrolleres for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen skal kasseres, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

Opbevaring af rekonstitueret og fortyndet infusionsvæske, opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset er blevet påvist i op til 4 timer ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C) eller i op til 48 timer ved opbevaringsforhold med 2 °C - 8 °C.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den fortyndede opløsning i infusionspose er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af 24 timer ved opbevaringsforhold med stuetemperatur (20 °C - 25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold under brug brugerens ansvar og må normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og valideret aseptiske forhold. Ved opbevaring i køleskab forud for administration skal den fortyndede opløsning bringes til stuetemperatur før infusion.

Administration

- Dette lægemiddel skal administreres som en intravenøs infusion. Det må ikke administreres som en intravenøs push eller bolus.
- Forud for infusionen:
 - skal pulveret rekonstitueres med vand til injektionsvæsker
 - skal den rekonstituerede opløsning yderligere fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske.
- TEPEZZA må ikke administreres sammen med andre lægemidler i den samme infusionsslange.
- Ved de første 2 infusioner skal den fortyndede opløsning administreres intravenøst over mindst 90 minutter. Hvis dette tåles godt, kan minimumstiden for efterfølgende infusioner sænkes til 60 minutter.
- Hvis infusion over 60 minutter ikke tåles godt, skal minimumstiden for efterfølgende infusioner fastholdes på 90 minutter, infusionshastigheden skal sænkes, og præmedicinering anbefales for efterfølgende infusioner.

Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.