

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPEZZA 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Teprotumumab. Teprotumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Die rekonstituierte Lösung enthält 47,6 mg/ml (500 mg / 10,5 ml) Teprotumumab.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,05 mg Polysorbat 20 pro 10,5 ml rekonstituiertem Volumen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats)

Weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TEPEZZA wird zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der endokrinen Orbitopathie eingeleitet und überwacht werden. Es darf nur durch eine medizinische Fachkraft und unter Aufsicht eines Arztes mit Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung zur Behandlung infusionsbedingter Reaktionen angewendet werden.

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach dem tatsächlichen Körpergewicht des Patienten. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht für die Initialdosis, gefolgt von 7 weiteren Dosen mit 20 mg/kg Körpergewicht, die im Abstand von jeweils drei Wochen als intravenöse Infusion angewendet werden.

Bei den ersten 2 Infusionen wird die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von mindestens 90 Minuten als intravenöse Infusion angewendet. Bei guter Verträglichkeit können die

Infusionen 3 bis 8 über einen Zeitraum von jeweils 60 Minuten alle drei Wochen angewendet werden (siehe „Art der Anwendung“). Ein klinisches Ansprechen ist nach 8 Behandlungsdosen zu erwarten. Wenn mit diesem Behandlungsschema kein Ansprechen erreicht wird, sollten keine weiteren Dosen angewendet werden.

Empfohlene Prämedikation

Bei Patienten, bei denen während der ersten zwei Teprotumumab-Infusionen sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion aufgetreten sind, wird empfohlen, eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum, einem Antipyretikum und/oder einem Kortikosteroid-Präparat anzuwenden und/oder für alle Folgeinfusionen eine geringere Infusionsgeschwindigkeit zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren nicht als erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, dass sich eine Nierenfunktionsbeeinträchtigung signifikant auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper auswirkt. Daher wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht als erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leber

Es ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, dass sich eine Beeinträchtigung der Leber signifikant auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper auswirkt. Daher wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber nicht als erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Teprotumumab sollte bei Kindern und Jugendlichen vom Neugeborenenalter bis zum Abschluss des Wachstums im Jugendalter aufgrund von Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit einer möglichen erniedrigten Knochenmasse und einer verringerten Zunahme des Körpergewichts nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Jugendlichen, deren Wachstum abgeschlossen ist und die jünger als 18 Jahre sind, sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Teprotumumab bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

- Dieses Arzneimittel muss als intravenöse Infusion angewendet werden. Es darf nicht als intravenöse Push- oder Bolus-Injektion angewendet werden.
- Vor der Infusion:
 - Das Pulver muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.
 - Die rekonstituierte Lösung muss mit einer 9 mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) weiter verdünnt werden.
- TEPEZZA darf nicht über dieselbe Infusionsleitung zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.
- Bei den ersten 2 Infusionen ist die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von mindestens 90 Minuten intravenös anzuwenden. Bei guter Verträglichkeit kann der Mindestzeitraum für die Folgeinfusionen auf 60 Minuten verkürzt werden.
- Wenn eine 60-minütige Infusion nicht gut vertragen wird, ist der Mindestzeitraum von 90 Minuten bei allen Folgeinfusionen beizubehalten und die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Zudem wird eine Prämedikation für alle Folgeinfusionen empfohlen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Teprotumumab kann Infusionsreaktionen verursachen. Infusionsreaktionen wurden bei etwa 4 % der mit Teprotumumab behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Infusionsreaktionen können bei jeder Infusion oder innerhalb von 90 Minuten nach einer Infusion auftreten. Patienten sollten während der Infusion und bis 90 Minuten nach Abschluss der Infusion engmaschig überwacht werden.

Nach dem Überwachungszeitraum ist den Patienten anzuraten, bei Symptomen einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich transienter Hypertonie, Wärmegefühl, Tachykardie, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Abdominalschmerz, Myalgie, Palpitationen, Ausschlag, taktiler Halluzinationen, Schlaflähmung, Nasenverstopfung, Urtikaria oder Diarrhö, ihren jeweiligen Arzt aufzusuchen.

Basierend auf dem Schweregrad der Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sollte die Infusion unterbrochen oder abgebrochen werden und eine geeignete medizinische Versorgung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einer Infusionsreaktion ist zu erwägen, eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum, einem Antipyretikum und/oder einem Kortikosteroid anzuwenden und/oder für alle Folgeinfusionen eine geringere Infusionsgeschwindigkeit anzuwenden.

Hörstörung

Teprotumumab kann eine schwere Hörstörung hervorrufen, einschließlich Hörverlust, der in Einzelfällen von Dauer sein kann. Ereignisse im Zusammenhang mit einer Hörstörung einschließlich Hörverlust (berichtet als Taubheit, neurosensorische Hypakusis, einseitige Taubheit, Funktionsstörung der *Tuba eustachii*, Erweiterung der *Tuba eustachii*, Hyperakusis, Hypakusis, Autophonie, Tinnitus sowie Erkrankung des Trommelfells) wurden in klinischen Studien mit Teprotumumab (13,8 %) und im Rahmen der Erfahrungen mit Teprotumumab nach der Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Den Patienten ist anzuraten, bei Symptomen eines veränderten Hörvermögens unverzüglich ihren jeweiligen Arzt aufzusuchen.

Bei Patienten mit vorbestehender Hörstörung kann sich die Hörstörung während oder nach Abschluss der Behandlung mit Teprotumumab verschlechtern. Der Nutzen und das Risiko der Behandlung sind bei diesen Patienten gegeneinander abzuwägen.

Das Hörvermögen des Patienten ist mittels Audiogramm vor Beginn der Behandlung mit Teprotumumab (vor der ersten Infusion), während der Behandlung mit Teprotumumab (um die dritte

oder vierte Infusion herum) sowie nach Abschluss der Behandlung mit Teprotumumab zu beurteilen. Falls sich bei einem Patienten während der Behandlung das Hörvermögen subjektiv verändert, wird empfohlen, zusätzliche Beurteilungen mittels Audiogramm nach Bedarf vorzunehmen. Es wird empfohlen, bei allen Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung Veränderungen des Hörvermögens zu überwachen. Eine längere Nachbeobachtung kann nach Ermessen des behandelnden Arztes bei Patienten, die Veränderungen des Hörvermögens entwickelt haben, notwendig sein.

Es sollte dringend erwogen werden, die Behandlung mit Teprotumumab bei Patienten abubrechen, bei denen ein Hörverlust auftritt, der einer Intervention bedarf, die Fähigkeit zur Selbstversorgung einschränkt oder als schwerwiegend eingestuft wird.

Begleittherapien

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Teprotumumab bei Patienten mit Begleittherapien, die bekanntermaßen ototoxisch sind (z. B. Aminoglykoside, Vancomycin, platinhaltige Chemotherapeutika, Schleifendiuretika), da ein potentiell Risiko für additive Effekte hinsichtlich einer Hörstörung besteht.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Teprotumumab und Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu Muskelspasmen führen (z. B. Thyreostatika, Fluorchinolone, Statine), festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperglykämie

Bei mit Teprotumumab behandelten Patienten kann eine Hyperglykämie auftreten. Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperglykämie schließen erhöhte Glukosewerte im Blut, Diabetes mellitus, eingeschränkte Glukosetoleranz und erhöhtes glykolisiertes Hämoglobin ein. In doppelblinden klinischen Studien zur endokrinen Orbitopathie traten bei 13,2 % der Patienten (von denen 80 % bereits zuvor an Prädiabetes oder Diabetes mellitus litten) eine Hyperglykämie oder Ereignisse im Zusammenhang mit einer Hyperglykämie auf. Ein Patient entwickelte eine diabetische Ketoazidose. Nach der Markteinführung wurden auch Fälle eines hyperosmolaren hyperglykämischen Zustands bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Hyperglykämie und damit im Zusammenhang stehende Ereignisse sollten, falls erforderlich, mit Arzneimitteln zur glykämischen Kontrolle behandelt werden. Patienten müssen vor der Infusion im Hinblick auf erhöhte Glukosewerte im Blut und Symptome einer Hyperglykämie untersucht sowie während der Behandlung mit Teprotumumab überwacht werden. Patienten mit Hyperglykämie oder vorbestehendem Diabetes müssen vor Beginn und während der Behandlung mit Teprotumumab unter angemessener glykämischer Kontrolle stehen (siehe Abschnitt 4.8). Die Überwachung der Glukosewerte im Blut wird für einen Zeitraum von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung mit Teprotumumab empfohlen.

Exazerbation einer vorbestehenden entzündlichen Darmerkrankung

Teprotumumab kann eine Exazerbation einer vorbestehenden entzündlichen Darmerkrankung hervorrufen. Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung sind im Hinblick auf einen Erkrankungsschub zu überwachen. Bei einer mutmaßlichen Exazerbation einer entzündlichen Darmerkrankung ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Patienten mit einer vorbestehenden entzündlichen Darmerkrankung waren von den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8).

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Teprotumumab und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine effektive Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Weitere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Teprotumumab nicht zu rauchen und Geräusche hoher Intensität zu meiden. Darüber hinaus sollte der Blutdruck vor Beginn und während der Behandlung mit Teprotumumab angemessen eingestellt werden.

Schulungsmaterialien

Alle Ärzte, die planen, TEPEZZA zu verordnen, müssen sicherstellen, dass sie die Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen erhalten haben und damit vertraut sind. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken dieses Arzneimittels mit dem Patienten besprechen und ihm den Patientenleitfaden zur Verfügung stellen. Patienten sind anzuweisen, umgehend medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn bei ihnen während der Therapie Anzeichen oder Symptome einer Hörstörung auftreten. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine effektive Verhütungsmethode anwenden und ihren behandelnden Arzt umgehend kontaktieren, wenn sie schwanger werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,05 mg Polysorbat 20 pro 10,5 ml rekonstituiertem Volumen. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da Teprotumumab mittels proteolytischen Katabolismus aus dem Blutkreislauf ausgeschieden wird, sind keine metabolischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Anwendung, während der Anwendung und für mindestens 6 Monate nach der letzten Anwendung von Teprotumumab eine effektive Verhütungsmethode (eine Methode, die in weniger als 1 % der Fälle zu einer Schwangerschaft führt) anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine aussagekräftigen Erfahrungen mit der Anwendung von Teprotumumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf dem Wirkmechanismus, bei dem der insulinähnliche Wachstumsfaktor-1-Rezeptor (*insulin like growth factor-1 receptor*, IGF-1R) gehemmt wird, und auf den teratogenen Wirkungen, die im Rahmen tierexperimenteller Entwicklungsstudien beobachtet wurden, kann Teprotumumab im Falle einer Anwendung in der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen wie beispielsweise eine Wachstumsverzögerung beim ungeborenen Kind und Entwicklungsanomalien hervorrufen (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb ist TEPEZZA während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Falls eine Patientin während der Anwendung von TEPEZZA schwanger wird, ist die Therapie abzusetzen und die Patientin über die für das ungeborene Kind bestehenden Risiken aufzuklären.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teprotumumab in die Muttermilch übergeht. Bei Tieren induzierte Teprotumumab eine Entwicklungstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll deshalb eine Anwendung von Teprotumumab während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

Bisher wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkungen von Teprotumumab auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter wurden im Rahmen klinischer Studien menstruelle Erkrankungen (Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, starke Menstruationsblutung, Hypomenorrhoe, unregelmäßige Menstruation) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TEPEZZA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Teprotumumab wurden Ermüdung (Fatigue) und Kopfschmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Muskelspasmen (27,6 %), Diarrhö (14,5 %), Alopezie (13,2 %), Hyperglykämie (13,2 %), Ermüdung (Fatigue) (12,5 %), Übelkeit (10,5 %) und Kopfschmerzen (10,5 %).

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die berichtet wurden, sind diabetische Ketoazidose (0,7 %), Schallleitungsschwerhörigkeit (0,7 %), Taubheit (1,3%), einseitige Taubheit (0,7 %), Diarrhö (0,7 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (0,7 %), Diabetes mellitus (2,6 %) und entzündliche Darmerkrankung (0,7 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Rahmen von klinischen Studien berichteten und aus Spontanmeldungen abgeleiteten Nebenwirkungen sind nachfolgend in Tabelle 1 aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf 4 placebokontrollierten Studien mit 285 Patienten (Teprotumumab = 152 Patienten; Placebo = 133 Patienten). Im Median wurden die Patienten 148 Tage lang mit Teprotumumab behandelt. Die im Rahmen klinischer Studien ermittelten Häufigkeiten von Nebenwirkungen basieren auf der Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse, wobei ein Teil der Ereignisse andere Ursachen als das Arzneimittel haben kann, z. B. die Erkrankung, eine andere Behandlung oder eine unabhängige Ursache.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

MedDRA-System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt/Häufig- keit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		COVID-19			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Diabetes mellitus ¹ , Hyperglykämie ¹ , Glukose im Blut erhöht ¹ , Glykolisiertes Hämoglobin erhöht ¹ , Eingeschränkte Glukosetoleranz ¹	Diabetische Ketoazidose ¹		Hyperosmolarer hyperglykämischer Zustand ^{1,2}
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit, Hypakusis, Neurosensorische Hypakusis, Autophonie, Funktionsstörung der <i>Tuba eustachii</i> , Erweiterung der <i>Tuba eustachii</i> , Ohrenbeschwerden, Tinnitus	Schalleitungs- schwerhörigkeit, Einseitige Taubheit, Hyperakusis, Erkrankung des Trommelfells		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit		Entzündliche Darmerkrankung ¹		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Trockene Haut, Nagelbitterkrankung, Nagelverfärbung, Onychoklasie, Madarosis	Einwachsender Nagel		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Muskelspasmen				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhoe, Hypomenorrhoe, Dysmenorrhoe, Menstruation unregelmäßig, Starke Menstruationsblutung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung (Fatigue)				

MedDRA-System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt/Häufig- keit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Untersuchungen		Gewicht erniedrigt			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ¹			

¹ Siehe nachfolgende Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

² Nach der Markteinführung beobachtet – Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden bei 3,9 % der mit Teprotumumab behandelten Patienten beobachtet. Sie waren in allen Fällen leicht oder mäßig ausgeprägt, traten nur vorübergehend auf und konnten erfolgreich mit Antihistaminika und/oder Cortikosteroiden bei Bedarf behandelt werden. Zu ergreifende Maßnahmen beim Auftreten von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Hörstörung

Im Rahmen klinischer Studien umfasst „Hörstörung“ Hörverlust [Hypakusis (5,3 %), Tinnitus (3,3 %), Taubheit (1,3 %), neurosensorische Hypakusis (1,3 %) und einseitige Taubheit (0,7 %), Funktionsstörung der *Tuba eustachii* (1,3 %), Erweiterung der *Tuba eustachii* (1,3 %), Autophonie (1,3 %), Hyperakusis (0,7 %) und Erkrankung des Trommelfells (0,7 %)]. Bei einem Patienten (0,7 %) mit vorbestehender Hörstörung wurde ein Ereignis einer neurosensorischen Hypakusis berichtet, die zum Absetzen von Teprotumumab führte. Außerdem wurde bei einem Patienten (0,7 %) mit vorbestehender Hörstörung ein schwerwiegendes Ereignis einer Schallleitungsschwerhörigkeit berichtet, die ebenfalls zum Absetzen von Teprotumumab führte. Hinweise zum klinischen Management von Hörstörungen, siehe Abschnitt 4.4.

Hyperglykämie

In klinischen Studien waren Hyperglykämie (5,3 %) und Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperglykämie, einschließlich erhöhter Glukose im Blut (3,3 %), Diabetes mellitus (2,6 %), eingeschränkter Glukosetoleranz (1,3 %), erhöhter glykolisierter Hämoglobinwerte (2,0 %), leicht oder mäßig ausgeprägt und wurden bei Bedarf mit Maßnahmen zur Blutzuckerkontrolle therapiert. In klinischen Studien wurde ein Ereignis einer diabetischen Ketoazidose bei einem Patienten (0,7 %) berichtet, der eine Einzeldosis Teprotumumab erhalten hatte. Nach der Markteinführung wurden Fälle eines hyperosmolaren hyperglykämischen Zustands berichtet. Die Ereignisse mit Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose und hyperosmolarem hyperglykämischen Zustand traten alle bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes oder vorbestehendem Prädiabetes und anderen Komorbiditäten auf. Bei Patienten mit Diabetes oder Prädiabetes kann bei Behandlungsbeginn vermehrt eine hyperglykämische Exkursion auftreten, da Insulin- und IGF-1-Rezeptoren zueinander homolog sind und gemeinsame nachgeschaltete Signalwege aufweisen. Empfehlungen zum Umgang mit einer Hyperglykämie, siehe Abschnitt 4.4.

Entzündliche Darmerkrankung

Im Rahmen der Studie TED01RV trat bei einem mit Teprotumumab behandelten Patienten mit vorbestehender entzündlicher Darmerkrankung eine schwere Diarrhö auf. Diese schwerwiegende Nebenwirkung (0,7 %) führte zum Absetzen der Behandlung, siehe Abschnitt 4.4.

Alopezie und Madarosis

Im Rahmen klinischer Studien trat bei 13,2 % der mit Teprotumumab behandelten Patienten eine Alopezie und bei 2,0 % eine Madarosis auf. Die meisten Fälle waren leicht ausgeprägt. Bei den Patienten kann nach Abschluss der Behandlung mit Teprotumumab anhaltender Haarausfall auftreten.

Muskelspasmen

Im Rahmen klinischer Studien waren Muskelspasmen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei 27,6 % der Patienten auftraten. Einige dieser Ereignisse entwickelten sich mehr als 4 Monate nach der letzten Infusion und hielten mehr als 3 Monate an. Die Mehrheit der Ereignisse war leicht ausgeprägt, vorübergehend sowie selbstbegrenzend und konnte behandelt werden, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung mit Teprotumumab erforderlich war.

Onychoklasie

Im Rahmen klinischer Studien wurde Onychoklasie bei 2,0 % der Patienten berichtet, und einige dieser Ereignisse hielten mehr als 3 Monate an.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel für eine Überdosierung von Teprotumumab. Gegenmaßnahmen bestehen im Absetzen des Arzneimittels und in einer supportiven Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG13

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Teprotumumab bei Patienten mit endokriner Orbitopathie wurde bisher noch nicht vollständig charakterisiert. Teprotumumab bindet am IGF-1R und blockiert dessen Aktivierung und Signalgebung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Teprotumumab wurden im Rahmen von vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J und HZNP-TEP-403) bei 287 Patienten mit endokriner Orbitopathie beurteilt.

In allen Studien erhielten die Patienten insgesamt 8 Infusionen mit Teprotumumab: anfangs als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 10 mg/kg, danach alle 3 Wochen als Infusion mit einer Dosis von 20 mg/kg.

Die Patienten mussten euthyreot sein, oder ihr Spiegel von Thyroxin und freiem Trijodthyronin musste weniger als 50 % oberhalb oder unterhalb der jeweiligen Normgrenze liegen. Patienten mit einer Neuropathie des *Nervus opticus* waren ausgeschlossen.

Patienten, die Immunsuppressiva erhalten haben (einschließlich Rituximab, Tocilizumab oder anderer nichtsteroidaler Immunsuppressiva innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening), sowie Patienten, die orale oder intravenöse Steroide innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening angewendet haben, durften nicht an den Studien teilnehmen. Außerdem wurden auch Patienten, bei denen Orbita-Bestrahlungen oder chirurgische Eingriffe zur Behandlung einer endokrinen Orbitopathie durchgeführt wurden, ausgeschlossen.

Aktive endokrine Orbitopathie

In die Studien TED01RV, OPTIC und OPTIC-J wurden 225 Patienten ab 18 Jahren mit aktiver endokriner Orbitopathie eingeschlossen (davon wurden 111 Patienten Teprotumumab und 114 Patienten Placebo randomisiert zugewiesen).

Bei den Patienten mit aktiver endokriner Orbitopathie betrug der mittlere Zeitraum seit Diagnose der endokrinen Orbitopathie 5,74 Monate, das mittlere Exophthalmus-Ausmaß beim jeweiligen Studienauge 22,52 mm und der CAS-Mittelwert beim jeweiligen Studienauge 5,0.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Gesamtpopulation der Studien TED01RV, OPTIC und OPTIC-J zu Studienbeginn waren: medianes Alter: 52,0 Jahre (Spanne: 20 bis 79); Alter ab 65 Jahre: 14,2 %; weibliches Geschlecht: 72,4 %; Nichtraucher: 76,0 %.

Der primäre Endpunkt der Phase-II-Studie TED01RV war die Responder-Gesamtrate, definiert als Prozentsatz der Teilnehmer mit einer CAS-Reduktion um ≥ 2 Punkte sowie einer Exophthalmus-Reduktion um ≥ 2 mm gegenüber Studienbeginn beim jeweiligen Studienauge, sofern eine entsprechende Verschlechterung (CAS-Anstieg um ≥ 2 Punkte oder Exophthalmus-Zunahme um ≥ 2 mm beim anderen Auge) bis Woche 24 ausblieb.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie TED01RV sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Überblick über die Wirksamkeitsparameter der Studie TED01RV in Woche 24 (ITT-Population)

	Teprotumumab (n = 42)	Placebo (n = 45)	Behandlungsdifferenz (95 % KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt				
Responder-Gesamtrate, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Sekundäre Endpunkte^b				
Exophthalmus in Studie (mm), LS-Mittelwert	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS beim Studienauge, LS-Mittelwert	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Veränderung gegenüber Studienbeginn beim GO-QoL – visuelle Funktion, LS-Mittelwert	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = *Clinical Activity Score* (Score der klinischen Aktivität); GO-QoL = *Graves' Ophthalmopathy – Quality of Life* (Fragebogen zur Lebensqualität bei endokriner Orbitopathie); ITT = Intent-to-Treat; KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares* (Methode der kleinsten Quadrate)

Hinweis: Die dargestellten Ergebnisse für die Responder-Gesamtrate und die Veränderung des Exophthalmus gegenüber Studienbeginn beziehen sich auf das Studienauge.

^a Der p-Wert wurde mittels logistischer Regression unter Berücksichtigung der Behandlung und des Raucherstatus als Kovariate ermittelt. Die *Odds Ratio* von Teprotumumab über Placebo betrug 8,86 (95 % KI [3,29; 23,83]).

^b Hinsichtlich der sekundären Endpunkte stammen die Analyseergebnisse aus einem gemischten Modell mit Messwiederholung sowie einer unstrukturierten Kovarianzmatrix. Als feste Effekte dienten Behandlung, Raucherstatus, Wert zu Studienbeginn, Besuchstermin, Behandlung nach Besuchstermin sowie Wechselwirkung von Besuchstermin und Wert bei Studienbeginn. Bei Patienten, bei denen nach Studienbeginn keine Beurteilung mehr erfolgte, wurde für den ersten Besuchstermin nach Studienbeginn eine Veränderung gegenüber Studienbeginn von Null imputiert.

Hinweis: Im Hinblick auf die GO-QoL-Analysevariablen ergibt sich der transformierte *Score* aus der Summe der Einzelfragen-Scores bei einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand).

Nach 48 Wochen ohne Behandlung blieb bei 14 der 29 Exophthalmus-Responder (48,3 %) in der Teprotumumab-Gruppe der Responder-Status bestehen, und 11 von 29 (37,9 %) hatten ein Rezidiv. Ein Rezidiv war definiert als Exophthalmus-Zunahme um ≥ 2 mm gegenüber Woche 24 beim jeweiligen Studienauge.

Der primäre Endpunkt der Phase-III-Studien OPTIC und OPTIC-J war jeweils die Exophthalmus-Responder-Rate in Woche 24 (definiert als Anteil der Patienten mit einer Exophthalmus-Reduktion um ≥ 2 mm gegenüber Studienbeginn beim jeweiligen Studienauge ohne Exophthalmus-Verschlechterung [Zunahme um ≥ 2 mm] beim anderen Auge).

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie OPTIC sind in Tabelle 3 und die Wirksamkeitsergebnisse der Studie OPTIC-J in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 3. Überblick über die Wirksamkeitsparameter der Studie OPTIC in Woche 24 (ITT-Population)

	Teprotumumab (n = 41)	Placebo (n = 42)	Behandlungsdifferenz (95 % KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt				
Exophthalmus-Responder-Rate, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Sekundäre Endpunkte				
Responder-Gesamtrate, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
CAS-Responder-Rate, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Exophthalmus-Veränderung gegenüber Studienbeginn (mm) bis einschließlich Woche 24, LS-Mittelwert	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Diplopie-Responder-Rate, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Veränderung gegenüber Studienbeginn beim GO-QoL – visuelle Funktion, LS-Mittelwert	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Veränderung gegenüber Studienbeginn beim GO-QoL – Erscheinungsbild, LS-Mittelwert	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = *Clinical Activity Score* (Score der klinischen Aktivität); GO-QoL = *Graves' Ophthalmopathy – Quality of Life* (Fragebogen zur Lebensqualität bei endokriner Orbitopathie); ITT = Intent-to-Treat; KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares* (Methode der kleinsten Quadrate)

Hinweis: Die dargestellten Ergebnisse für die Exophthalmus-Responder-Rate, die Responder-Gesamtrate, die CAS-Responder-Rate und die Diplopie-Responder-Rate beziehen sich auf das Studienauge.

Responder-Gesamtrate = Ein Ansprechen war allgemein definiert als CAS-Reduktion um ≥ 2 Punkte und Exophthalmus-Reduktion um ≥ 2 mm gegenüber Studienbeginn, sofern eine entsprechende Verschlechterung (CAS-Anstieg um ≥ 2 Punkte oder Exophthalmus-Zunahme um ≥ 2 mm beim anderen Auge) bis Woche 24 ausblieb.

CAS-Responder-Rate = Ein CAS-Ansprechen war definiert als CAS-Reduktion auf 0 oder 1 bis Woche 24.

Diplopie-Responder-Rate = Ein Diplopie-Ansprechen war definiert als Diplopie-Reduktion um ≥ 1 Grad beim jeweiligen Studienauge ohne Verschlechterung um mindestens ein Grad beim anderen Auge in Woche 24.

^a Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Test, stratifiziert nach Tabakkonsum-Status (Raucher vs. Nichtraucher)

^b Die Ergebnisse stammen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholung sowie einer unstrukturierten Kovarianzmatrix unter Berücksichtigung des Werts zu Studienbeginn, Tabakkonsum-Status, Behandlungsgruppe, Besuchstermin, Behandlung nach Besuchstermin sowie Wechselwirkung von Besuchstermin und Wert zu Studienbeginn. Bei Patienten, bei denen nach Studienbeginn überhaupt kein Wert mehr vorlag, wurde für den ersten Besuchstermin nach Studienbeginn eine Veränderung gegenüber Studienbeginn von 0 imputiert.

^c Bewertung unter ausschließlicher Berücksichtigung der Patienten, bei denen bereits bei Studienbeginn eine Diplopie vorlag.

Während des behandlungsfreien 48-wöchigen Nachbeobachtungszeitraums trat bei 10 von 34 der in Woche 24 als Exophthalmus-Responder (29,4 %) bewerteten Patienten ein Rezidiv auf. Unter den in Woche 72 bewerteten 21 Respondern behielten 19 (90,5 %) den Responder-Status bei.

Tabelle 4. Überblick über die Wirksamkeitsparameter der Studie OPTIC-J in Woche 24 (ITT-Population)

	Teprotumumab (n = 27)	Placebo (n = 27)	Behandlungsdifferenz (95 % KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt				
Exophthalmus-Responder-Rate, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Sekundäre Endpunkte				
Responder-Gesamtrate, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS-Responder-Rate, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Exophthalmus-Veränderung gegenüber Studienbeginn, LS-Mittelwert	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = *Clinical Activity Score* (Score der klinischen Aktivität); ITT = Intent-to-Treat; KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares* (Methode der kleinsten Quadrate)

Hinweis: Die dargestellten Ergebnisse für die Exophthalmus-Responder-Rate, die Responder-Gesamtrate und die CAS-Responder-Rate beziehen sich auf das Studienauge.

Responder-Gesamtrate = Ein Ansprechen war allgemein definiert als CAS-Reduktion um ≥ 2 Punkte und Exophthalmus-Reduktion um ≥ 2 mm gegenüber Studienbeginn, sofern eine entsprechende Verschlechterung (CAS-Anstieg um ≥ 2 Punkte oder Exophthalmus-Zunahme um ≥ 2 mm beim anderen Auge) bis Woche 24 ausblieb.

CAS-Responder-Rate = Ein CAS-Ansprechen war definiert als CAS-Reduktion auf 0 oder 1 bis Woche 24.

^a Der p-Wert wurde anhand eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests geschätzt, wobei eine Adjustierung bezüglich des randomisierungsbezogenen Stratifizierungsfaktors (Tabakkonsum-Status) vorgenommen wurde.

^b Der p-Wert stammt aus einem gemischten Analysemodell mit Messwiederholung sowie einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix unter Berücksichtigung der Veränderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn als abhängige Variable und der folgenden Kovariate: Wert zu Studienbeginn, Behandlungsgruppe, Tabakkonsum-Status, Besuchstermin, Besuchstermin nach Behandlung und Wechselwirkung zwischen Besuchstermin und Wert zu Studienbeginn.

Chronische endokrine Orbitopathie

In die Phase-IV-Studie (HZNP-TEP-403) wurden 62 Patienten mit chronischer endokriner Orbitopathie aufgenommen (davon wurden 42 Patienten Teprotumumab und 20 Patienten Placebo randomisiert zugewiesen). Bei den Patienten mit chronischer endokriner Orbitopathie betrug der mittlere Zeitraum seit Diagnose der endokrinen Orbitopathie 5,18 Jahre, das mittlere Exophthalmus-Ausmaß beim jeweiligen Studienauge 24,40 mm und der CAS-Mittelwert beim jeweiligen Studienauge 0,4. Die demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Studienpopulation zu Studienbeginn waren: medianes Alter: 49 Jahre (Spanne: 18 bis 75); Alter unter 65 Jahre: 85,5 %; Alter ab 65 Jahre: 14,5 %; weibliches Geschlecht: 80,6 %; Nichtraucher: 87,1 %.

Der primäre Endpunkt der Studie HZNP-TEP-403 war die mittlere Exophthalmus-Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 24 beim jeweiligen Studienauge. Der erste sekundäre Endpunkt war die Exophthalmus-Responder-Rate, definiert als Prozentsatz der Teilnehmer mit einer Exophthalmus-Reduktion gegenüber Studienbeginn um ≥ 2 mm beim jeweiligen Studienauge ohne Exophthalmus-Verschlechterung (Zunahme um ≥ 2 mm) beim anderen Auge in Woche 24.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie HZNP-TEP-403 sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Überblick über die Wirksamkeitsparameter der Studie HZNP-TEP-403 in Woche 24 (Intent-to-Treat-Population)

	Teprotumumab (n = 42)	Placebo (n = 20)	Behandlungsdifferenz (95 % KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt				
Exophthalmus-Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 24, LS-Mittelwert	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a

	Teprotumumab (n = 42)	Placebo (n = 20)	Behandlungsdifferenz (95 % KI)	p-Wert
Sekundärer Endpunkt				
Exophthalmus-Responder-Rate, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Veränderung gegenüber Studienbeginn beim GO-QoL – visuelle Funktion, LS-Mittelwert	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

KI = Konfidenzintervall; GO-QoL = *Graves' Ophthalmopathy – Quality of Life* (Fragebogen zur Lebensqualität bei endokriner Orbitopathie); LS = *Least Squares* (Methode der kleinsten Quadrate)

Hinweis: Hinsichtlich der Responder-Raten wurden Teilnehmer, die an der in Woche 24 vorgenommenen Bewertung nicht teilnahmen, als Teilnehmer ohne Ansprechen eingestuft.

Hinweis: Die dargestellten Ergebnisse für die Exophthalmus-Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 24 und die Exophthalmus-Responder-Rate beziehen sich auf das Studienauge.

^a Der p-Wert stammt aus einem gemischten Analysemodell mit Messwiederholung sowie einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix unter Berücksichtigung der Veränderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn als abhängige Variable und der folgenden Kovariate: Wert zu Studienbeginn, Behandlungsgruppe, Besuchstermin, Besuchstermin nach Behandlung und Wechselwirkung zwischen Besuchstermin und Wert zu Studienbeginn.

^b Der p-Wert stammt aus einem exakten Fisher-Test. Die Referenzgruppe für die Analyse war die Placebo-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TEPEZZA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit endokriner Orbitopathie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Immunogenität

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie (OPTIC), in der Teilnehmer mit aktiver endokriner Orbitopathie Teprotumumab über einen Zeitraum von 24 Wochen intravenös erhielten, wurden 4,9 % der Teilnehmer (2 von 41) bei Besuchsterminen nach Studienbeginn positiv auf bindende Antikörper gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) getestet. Es gab keine erkennbaren Auswirkungen der ADA auf die Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakokinetik.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Teprotumumab wurde anhand eines populationsspezifischen Pharmakokinetik (PK)-Modells mit zwei Kompartimenten beschrieben. Basierend auf Daten von 10 gesunden Probanden (Dosis von 1 500 mg) nach einmaliger intravenöser Gabe und 176 Patienten mit endokriner Orbitopathie (erste Infusion mit 10 mg/kg, gefolgt von 7 wiederholten Dosen von 20 mg/kg alle 3 Wochen), zeigt Teprotumumab eine dosisproportionale Pharmakokinetik. Bei Einhaltung des empfohlenen Behandlungsschemas (erste Infusion mit 10 mg/kg, gefolgt von 7 wiederholten Dosen mit 20 mg/kg alle 3 Wochen) beträgt der geschätzte Mittelwert ($\pm$ Standardabweichung) von Teprotumumab hinsichtlich der Fläche unter der Kurve im *Steady State* (*Area Under the Curve in Steady State*, AUC_{ss}) 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ hr/ml, hinsichtlich des Spitzenwerts der Maximalkonzentration im *Steady State* (*Maximum Concentration in Steady State*, $C_{max,ss}$) 675 ($\pm$ 147) μ g/ml und hinsichtlich des Talspiegels der Mindestkonzentration im *Steady State* (*Minimum Concentration in Steady State*, $C_{min,ss}$) 159 ($\pm$ 38) μ g/ml.

Verteilung

Nach dem empfohlenen Dosierungsschema für Teprotumumab betrug der mittels des populationsspezifischen PK-Modells geschätzte Mittelwert ($\pm$ Standardabweichung) für das Verteilungsvolumens von Teprotumumab 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Biotransformation

Die Verstoffwechselung von Teprotumumab wurde bisher noch nicht vollständig charakterisiert. Es ist jedoch zu erwarten, dass Teprotumumab mittels Proteolyse verstoffwechselt wird.

Elimination

Nach dem empfohlenen Dosierungsschema für Teprotumumab betrug der mittels des populationsspezifischen PK-Modells geschätzte Mittelwert ($\pm$ Standardabweichung) für die Clearance von Teprotumumab 0,27 ($\pm$ 0,07) l/Tag und für die Eliminationshalbwertszeit 22 ($\pm$ 4) Tage.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Teprotumumab nach Anwendung von Teprotumumab in Abhängigkeit von Patientenalter (18 - 80 Jahre), Geschlecht, ethnischer Herkunft, Nierenfunktion, Bilirubin-Spiegel, Spiegel der Aspartataminotransferase (AST) und Spiegel der Alaninaminotransferase (ALT) beobachtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung und Beeinträchtigung der Leber werden Dosisanpassungen nicht als erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Rahmen von bei Javaneraffen durchgeführten Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung traten bei Tieren, die eine der beim Menschen vorgeschlagenen klinischen Dosis ähnliche Dosis erhielten, eine als nicht gesundheitsschädlich eingestufte reversible Thymusatrophie, eine erniedrigte alkalische Phosphatase im Serum sowie eine verringerte Zunahme des Körpergewichts auf.

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene und das mutagene Potenzial von Teprotumumab wurden nicht bewertet.

Fertilität

Im Rahmen der bei Javaneraffen durchgeführten Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung wurden keine reproduktiven Organtoxizitäten oder histopathologischen Befunde bei männlichen und weiblichen Tieren festgestellt.

Embryofetale Toxizität

Im Rahmen einer embryofetalen Entwicklungsstudie erhielten sieben trächtige Javaneraffen ab Tag 20 bis zum Trächtigkeitsende einmal wöchentlich intravenös eine Dosis Teprotumumab (das 8,3-fache der maximalen empfohlenen Humandosis basierend auf AUC). Die Häufigkeit eines Aborts war in der mit Teprotumumab behandelten Gruppe höher (2 von 7 Föten, 28,6 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (1 von 6 Föten, 16,7 %). Teprotumumab führte zu einem verminderten fetalen Wachstum während der Trächtigkeit, zu einer verringerten fetalen Größe und zu einem reduzierten fetalen Gewicht zum Zeitpunkt des Kaiserschnitts, zu einem verringerten Plazentagewicht und zu einer verringerten Plazentagröße sowie zu einem reduzierten Fruchtwasservolumen. Bei allen exponierten Föten wurden mehrere externe und skelettale Anomalien festgestellt, darunter Schädelfehlbildungen, eng zusammenliegende Augen, Mikrognathie, eine zunehmend spitze und schmale Nase sowie Ossifikationsanomalien von Schädelknochen, Sternebrae, Handwurzelknochen, Fußwurzelknochen und Zähnen. Die Stärke der Prüfdosis entsprach der Dosisstärke, die bei Muttertieren keine beobachtbaren gesundheitsschädlichen Wirkungen hervorrief.

Basierend auf dem Wirkmechanismus von Teprotumumab (Hemmung der IGF-1R-Signalgebung) kann eine Teprotumumab-Exposition dem ungeborenen Kind schaden.

Toxizität bei Jungtieren

Bei Jungtieren des Javaneraffen (Alter: 11 bis 14 Monate) führte eine 13-wöchige Behandlung mit Teprotumumab zu einer verminderten Knochenmasse (Knochenmineralgehalt und Knochendichte), zu schmaleren Knochen mit dünnerer Kortikalis, was auf eine erniedrigte periostale Expansion zurückgeführt wird, sowie zu einer reduzierten Zunahme des Körpergewichts, jedoch mit einigen Anzeichen einer Reversibilität nach 13-wöchiger Rekonvaleszenz. Diese Befunde basieren auf Dosisstärken, die der beim Menschen vorgeschlagenen klinischen Dosis ähnelten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Trehalose-Dihydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lyophilisiertes Pulver in ungeöffneter Durchstechflasche

3 Jahre

Rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche konnte für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C - 25 °C) oder für bis zu 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen werden.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der verdünnten Lösung im Infusionsbeutel konnte für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, gefolgt von einer Lagerung für 24 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C - 25 °C) nachgewiesen werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution und die Verdünnung erfolgten unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Wurde die verdünnte Lösung vor der Anwendung gekühlt gelagert, sollte sie vor der Infusion Raumtemperatur erreichen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit grauem Stopfen (Flurotec-beschichtetes Chlorbutyl) und Aluminiumverschluss mit einem mattroten Schnappdeckel aus Polypropylen.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

TEPEZZA ist von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten, damit die Sterilität der zubereiteten Lösung gewährleistet ist.

Nach der Rekonstitution ist die Teprotumumab-Lösung nahezu farblos bis leicht bräunlich, transparent bis opaleszierend und frei von Fremdpartikeln. Vor der Anwendung ist die rekonstituierte Lösung auf das Vorliegen von Partikeln und Verfärbungen zu prüfen. Bei Vorliegen von Partikeln oder Verfärbungen ist die Durchstechflasche zu entsorgen. Stabilität nach der Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung

Schritt 1: Berechnen Sie die Dosis (in mg) und ermitteln Sie die Anzahl der erforderlichen Durchstechflaschen für die 10- bzw. für die 20-mg/kg-Dosis basierend auf dem Körpergewicht des Patienten. Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Teprotumumab.

Schritt 2: Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke. Der Strahl des Verdünnungsmittels darf nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver gerichtet sein, das ein kuchenartiges Erscheinungsbild aufweist. Nicht schütteln. Schwenken Sie die Lösung vorsichtig durch rotierende Bewegung der Durchstechflasche, bis sich das lyophilisierte Pulver aufgelöst hat. Das Gesamtvolumen der rekonstituierten Lösung beträgt 10,5 ml. Ziehen Sie 10,5 ml der rekonstituierten Lösung auf, um 500 mg zu erhalten. Nach der Rekonstitution beträgt die endgültige Konzentration 47,6 mg/ml.

Schritt 3: Vor der Infusion ist die rekonstituierte Lösung in einer 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) weiter zu verdünnen. Verwenden Sie zur Herstellung der verdünnten Lösung bei einer Dosis kleiner als 1 800 mg einen 100-ml-Infusionsbeutel und für eine Dosis von 1 800 mg oder mehr einen 250-ml-Infusionsbeutel. Zur Aufrechterhaltung eines konstanten Volumens im Infusionsbeutel sind eine sterile Spritze und eine sterile Kanüle zu verwenden, um das berechnete Volumen zu entnehmen, das zu der dem Infusionsbeutel hinzuzufügenden Menge der rekonstituierten Lösung äquivalent ist. Das entnommene Volumen der 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9 %) ist zu entsorgen.

Schritt 4: Entnehmen Sie das je nach Körpergewicht des Patienten (in kg) erforderliche Volumen aus der/den Durchstechflasche/n mit rekonstituierter Lösung und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel, der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) enthält. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen. Nicht schütteln. Falls der Anwendung eine Lagerung im Kühlschrank vorausgeht, ist die verdünnte Lösung vor der Infusion auf Raumtemperatur zu bringen. Achten Sie sorgfältig darauf, dass die Sterilität der zubereiteten Lösung erhalten bleibt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Teprotumumab, Infusionsbeuteln aus Polyethylen (PE), Polyvinylchlorid (PVC), Polyurethan (PUR) und Polyolefin (PO) sowie Infusionssets festgestellt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/1941/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Dänemark

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Anwendung von TEPEZZA in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmittel, Vertriebsmodalitäten und aller weiteren Aspekte des Programms, mit der jeweiligen nationalen Behörde abstimmen.

Ziel des Schulungsprogramms ist:

- Bereitstellung von Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen zu den Risiken von Hörstörung und embryofetaler Toxizität.
- Bereitstellung von Informationen für Patienten zu den Risiken von Hörstörung und embryofetaler Toxizität.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem TEPEZZA vermarktet wird, alle Angehörige von Gesundheitsberufen, die an der Versorgung von Patienten, die mit TEPEZZA behandelt werden sollen, beteiligt sind, Zugriff auf das folgende Schulungspaket haben:

- Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Informationspaket für Patienten

Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen:

- Fachinformation
- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen

• Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen

- Erkenntnisse zur Sicherheit von TEPEZZA in Bezug auf Hörstörung und embryofetale Toxizität.
- Management erster Anzeichen und Symptome einer Hörstörung.
- Bevor eine Entscheidung hinsichtlich der Behandlung mit TEPEZZA getroffen wird, bespricht der Arzt Folgendes mit dem Patienten:
 - TEPEZZA kann zu einer Hörstörung führen; Informationen zu den Anzeichen und Symptomen, auf die zu achten ist.
 - Anforderungen für die Überwachung auf eine Hörstörung und entsprechendes Management.
 - Der Patient muss schnellstmöglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen, wenn Veränderungen des Hörvermögens auftreten.
 - TEPEZZA kann dem ungeborenen Fötus schaden.

- Patientinnen, die eine Behandlung mit TEPEZZA in Betracht ziehen, müssen den Arzt informieren, wenn sie schwanger sind.
- Die Wichtigkeit der Anwendung einer angemessenen Verhütungsmethode während der Behandlung mit TEPEZZA.
- Mit TEPEZZA behandelte Patientinnen müssen den Arzt unverzüglich informieren, wenn sie schwanger werden.
- Der Arzt stellt dem Patienten den Patientenleitfaden und die Gebrauchsinformation zur Verfügung.

Informationspaket für Patienten:

- Gebrauchsinformation
- Patientenleitfaden
- **Patientenleitfaden:**
 - Beschreibung der Risiken für eine Hörstörung und die wichtigsten Anzeichen und Symptome.
 - Beschreibung der Vorgehensweise, wenn Anzeichen und Symptome einer Hörstörung auftreten.
 - Informationen zur Bewertung des Hörvermögens durch den Arzt vor, während und nach der Behandlung mit TEPEZZA.
 - Anweisungen, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Hörstörungen oder eine Verschlechterung der bestehenden Hörstörungen auftreten.
 - Informationen zu den Risiken der Schädigung eines ungeborenen Kindes.
 - Anweisungen zur Benachrichtigung des Arztes, wenn die Patientin vor Beginn der Behandlung mit TEPEZZA schwanger wird.
 - Anweisungen zu angemessenen Verhütungsmethoden während der Behandlung mit TEPEZZA.
 - Anweisungen zur unverzüglichen Benachrichtigung des Arztes, wenn die Patientin während der Anwendung von TEPEZZA schwanger wird.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPEZZA 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Teprotumumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Teprotumumab.
Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 47,6 mg/ml Teprotumumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 20 (E 432), Trehalose-Dihydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/1941/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPEZZA 500 mg Pulver für ein Konzentrat
Teprotumumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Teprotumumab.
Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 47,6 mg/ml Teprotumumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 20 (E 432), Trehalose-Dihydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

i.v. nach Rekonstitution und Verdünnung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP
Für Dauer der Haltbarkeit des verdünnten Arzneimittels Packungsbeilage beachten.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.,

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/1941/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

TEPEZZA 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Teprotumumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TEPEZZA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TEPEZZA beachten?
3. Wie ist TEPEZZA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TEPEZZA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TEPEZZA und wofür wird es angewendet?

TEPEZZA enthält Teprotumumab, eine Art von Protein (monoklonaler Antikörper).

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie angewendet.

Eine endokrine Orbitopathie ist eine Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem (das natürliche Abwehrsystem des Körpers) Muskel- und Fettgewebe um die Augen herum angreift. Das Muskel- und Fettgewebe um die Augen herum enthält ein Protein namens IGF-1R. Bei Menschen mit endokriner Orbitopathie aktiviert das Immunsystem IGF-1R, was Entzündungen und Schwellungen hervorruft, die die Augen nach vorne drücken und ein Hervortreten verursachen können. Dies kann auch Doppelsehen und in schweren Fällen eine dauerhafte Schädigung des Sehvermögens hervorrufen.

Der Wirkstoff in TEPEZZA, Teprotumumab, blockiert das IGF-1R-Protein und hindert dadurch das Immunsystem daran, das Muskel- und Fettgewebe um die Augen herum anzugreifen. Dies trägt dazu bei, die Schwellungen zu verringern, den Druck um die Augen herum zu senken und die Symptome zu lindern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TEPEZZA beachten?

TEPEZZA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Teprotumumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Verhütung“).

Falls Sie sich unsicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von TEPEZZA mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie TEPEZZA anwenden, wenn Sie:

- in der Vergangenheit Probleme beim Hören hatten oder wenn Sie ein Hörgerät tragen,
- auf laute Geräusche empfindlich reagieren,
- Diabetes oder eine Vorstufe von Diabetes haben,
- an einer entzündlichen Darmerkrankung leiden,
- schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden,
- rauchen,
- in der Vergangenheit jemals Bluthochdruck hatten.

Sie sollten vor Beginn der Behandlung mit dem Rauchen aufhören und Ihr Arzt muss möglicherweise vor und während der Behandlung Ihren Blutdruck überwachen.

Ihr Arzt wird Ihnen den Nutzen und die Risiken von TEPEZZA erklären und Ihnen einen Patientenleitfaden aushändigen, damit Sie das Risiko von möglichen Problemen beim Hören und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung verstehen.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Sie werden während der Infusion und 90 Minuten danach überwacht, um zu prüfen, ob Sie eine Reaktion auf die Infusion entwickeln. Falls Sie Anzeichen einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion bemerken, müssen Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenden, vor allem, wenn dies nach dem Überwachungszeitraum auftritt. Siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkung sind möglich?“ für Symptome von Infusionsreaktionen.

Hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)

TEPEZZA kann zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führen, insbesondere dann, wenn Sie an Diabetes oder einer Vorstufe von Diabetes leiden (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird vor Beginn, während und bis zu 6 Monate nach Abschluss Ihrer Behandlung Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren. Falls Ihr Blutzuckerspiegel mit Ihrer aktuellen Diabetes-Therapie nicht ausreichend eingestellt ist, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt. Es ist wichtig, dass Ihr Blutzuckerspiegel vor Beginn der Behandlung mit TEPEZZA richtig eingestellt ist.

Probleme beim Hören

TEPEZZA kann Probleme beim Hören hervorrufen, einschließlich schweren Hörverlusts, der von Dauer sein kann. Symptome von Problemen beim Hören sind in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgelistet. Falls Sie bereits Probleme mit dem Gehör haben, könnten sich Ihre Symptome während oder nach der Behandlung verschlechtern. Falls Sie zu irgendeinem Zeitpunkt eine Veränderung Ihres Hörvermögens bemerken, wenden Sie sich schnellstmöglich an Ihren Arzt.

Sie sollten während der Behandlung laute Geräusche meiden. Ihr Hörvermögen wird mit einem Hörtest vor Beginn, während und nach Abschluss der Behandlung überwacht.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob zusätzliche Hörtests erforderlich sind, und er wird Ihr Hörvermögen für 6 Monate nach Abschluss Ihrer Behandlung überwachen. Falls bei Ihnen ein Hörverlust auftritt, der einer medizinischen Behandlung bedarf, der sich auf Ihre Fähigkeit zur Ausübung von alltäglichen Aktivitäten auswirkt oder der sich verschlechtert, kann Ihr Arzt Ihre Behandlung mit TEPEZZA absetzen.

Entzündliche Darmerkrankung

TEPEZZA kann eine bereits bestehende entzündliche Darmerkrankung (Entzündung des Dick- und Enddarms, einschließlich Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn) verschlimmern. Wenden Sie sich schnellstmöglich an Ihren Arzt oder nehmen Sie medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie während der Behandlung Anzeichen eines Schubs einer entzündlichen Darmerkrankung bemerken (siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von TEPEZZA wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die Sicherheit und der Nutzen dieses Arzneimittels sind bei diesen Patientengruppen bisher noch nicht erwiesen.

Anwendung von TEPEZZA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies umfasst auch rezeptfreie sowie pflanzliche Arzneimittel.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, falls Sie Arzneimittel einnehmen, die sich auf Ihr Hörvermögen auswirken können, wie zum Beispiel:

- bestimmte Antibiotika (z. B. Aminoglykoside oder Vancomycin),
- platinhaltige Arzneimittel zur Behandlung von Krebs,
- Entwässerungstabletten (Schleifendiuretika) zum Ausschwemmen von überschüssiger Flüssigkeit.

Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit TEPEZZA kann das Risiko für Hörprobleme erhöhen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Verhütung

Schwangerschaft

Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie schwanger sind. TEPEZZA kann Ihrem ungeborenen Kind schaden.

Verhütung

Falls Sie schwanger werden können, müssen Sie während der Behandlung mit TEPEZZA und mindestens 6 Monate lang nach Ihrer letzten Behandlungsdosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht und welche Risiken für das gestillte Kind bestehen. Falls Sie beabsichtigen, Ihr Kind zu stillen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während Sie mit TEPEZZA behandelt werden, fühlen Sie sich möglicherweise erschöpft oder haben Kopfschmerzen. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Nehmen Sie nicht am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, falls Sie bei sich eines dieser Symptome bemerken.

TEPEZZA enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 1,05 mg Polysorbat 20 (E 432) pro 10,5 ml Volumen. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist TEPEZZA anzuwenden?

Dieses Arzneimittel wird in einer medizinischen Einrichtung unter ärztlicher Aufsicht angewendet.

Sie erhalten acht Infusionen, die im Abstand von jeweils drei Wochen angewendet werden. Die TEPEZZA-Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht.

Ein Arzt oder das medizinische Fachpersonal gibt Ihnen das Arzneimittel als intravenöse Infusion (per Tropf in eine Vene). Ihr Arzt wird über Ihre Infusionsdauer entscheiden.

Wenn Sie eine größere Menge von TEPEZZA angewendet haben, als Sie sollten

TEPEZZA wird Ihnen durch medizinisches Fachpersonal gegeben, und es ist deshalb unwahrscheinlich, dass Sie eine zu große Menge erhalten. Falls dies dennoch der Fall sein sollte, überwacht Ihr Arzt Sie auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen und behandelt diese Symptome bei Bedarf.

Wenn Sie die Anwendung von TEPEZZA vergessen haben

Falls eine Dosis versäumt wurde, fragen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt um Rat und vereinbaren Sie mit diesem einen neuen Termin für die TEPEZZA-Dosis. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre nächste Dosis erhalten sollen.

Wenn Sie die Anwendung von TEPEZZA abbrechen

Beenden Sie nicht die Behandlung mit TEPEZZA, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während oder nach der Infusion eines der folgenden Symptome bemerken:

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Unter anderem können die folgenden Symptome bei Ihnen auftreten:

- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schmerzen im Brustkorb
- Rötung oder Erröten der Haut oder Ausschlag
- Schüttelfrost oder Frösteln
- Krankheitsgefühl
- Schwindelgefühl
- schneller Herzschlag
- Bewusstlosigkeit

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder suchen Sie die nächste Notaufnahme auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sehr hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)

TEPEZZA kann einen unkontrolliert hohen Blutzuckerspiegel hervorrufen, vor allem wenn Sie bereits an Diabetes oder einer Vorstufe von Diabetes leiden. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal oder suchen Sie die nächste Notaufnahme auf, wenn Sie Anzeichen eines sehr hohen Blutzuckerspiegels bei sich bemerken, einschließlich:

- Diabetische Ketoazidose (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) – eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung bei Menschen mit Diabetes, bei der ein Mangel an Insulin zu erhöhten Blutzuckerwerten und Ketonen führt. Frühe Symptome sind starker Durst und häufigeres Wasserlassen als gewohnt. Es können auch andere Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit oder Verwirrtheit, Magenschmerzen, beschleunigte oder tiefere Atmung und fruchtig riechender Atem auftreten.
- Hyperosmolarer hyperglykämischer Zustand (nicht bekannt, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) – eine schwerwiegende Erkrankung, die durch einen extrem hohen Blutzuckerspiegel über mehrere Tage oder Wochen hervorgerufen wird. Dies führt zu einem starken Flüssigkeitsverlust und Verwirrtheit.

Suchen Sie schnellstmöglich einen Arzt auf, wenn Sie bei sich eines der folgenden Symptome bemerken:

Probleme mit dem Gehör

Unter anderem können die folgenden Symptome bei Ihnen auftreten:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Gefühl verstopfter Ohren oder Ohrendruck (Ohrenbeschwerden)
- Teilweiser oder vollständiger Hörverlust
- Klingeln oder Summen in den Ohren (Tinnitus)
- Hören der eigenen Stimme lauter als normal
- Gedämpftes Hören

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schaden am Trommelfell
- Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Geräuschen

Verschlechterung einer entzündlichen Darmerkrankung (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Mögliche Symptome sind unter anderem eine erhöhte Häufigkeit von weichem Stuhl mit Magenschmerzen oder Magenkrämpfen sowie Blut im Stuhl.

Für weitere Informationen siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Sonstige Nebenwirkungen:

Die meisten der folgenden Nebenwirkungen sind von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Muskelkrämpfe
- Durchfall
- Haarausfall
- Gefühl extremer Müdigkeit oder Energiemangel
- Sich krank fühlen (Übelkeit)
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Trockene Haut
- Veränderte Geschmackswahrnehmung
- COVID-19
- Hoher Blutzuckerspiegel
- Gewichtsverlust
- Diabetes mellitus
- Splitternde oder brüchige Nägel oder Ablösen der Nägel vom Nagelbett
- Verlust von Augenbrauen oder Wimpern
- Vorstufe von Diabetes
- Nagelverfärbung
- Einmaliges oder mehrmaliges Ausbleiben der Menstruation
- Unregelmäßige Menstruation
- Starke Menstruation
- Kurze Menstruation
- Schmerz oder Krämpfe während der Menstruation

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Eingewachsener Nagel

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TEPEZZA aufzubewahren?

TEPEZZA wird vom medizinischen Fachpersonal im jeweiligen Krankenhaus beziehungsweise in der jeweiligen medizinischen Einrichtung aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen:

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TEPEZZA enthält

- Der Wirkstoff ist Teprotumumab.
- Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Teprotumumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 20 (E 432) und Trehalose-Dihydrat. Siehe Abschnitt 2 „TEPEZZA enthält Polysorbat“.

Wie TEPEZZA aussieht und Inhalt der Packung

TEPEZZA ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen, welche 500 mg Teprotumumab enthält. Das Pulver ist weiß bis cremeweiß und wird in einer Durchstechflasche zum Einmalgebrauch bereitgestellt. Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Hersteller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung und Art der Anwendung

TEPEZZA ist von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten, damit die Sterilität der zubereiteten Lösung gewährleistet ist.

Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung

Schritt 1: Berechnen Sie die Dosis (in mg) und ermitteln Sie die Anzahl der erforderlichen Durchstechflaschen für die 10- bzw. für die 20-mg/kg-Dosis, basierend auf dem Körpergewicht des Patienten. Jede TEPEZZA-Durchstechflasche enthält 500 mg Teprotumumab.

Schritt 2: Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke. Der Strahl des Verdünnungsmittels darf nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver gerichtet sein, das ein kuchenartiges Erscheinungsbild aufweist. Nicht schütteln. Schwenken Sie die Lösung vorsichtig durch rotierende Bewegung der Durchstechflasche, bis sich das lyophilisierte Pulver aufgelöst hat. Das Gesamtvolumen der rekonstituierten Lösung beträgt 10,5 ml. Ziehen Sie 10,5 ml der rekonstituierten Lösung auf, um 500 mg zu erhalten. Nach der Rekonstitution beträgt die endgültige Konzentration 47,6 mg/ml.

Schritt 3: Vor der Infusion ist die rekonstituierte Lösung in einer 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) weiter zu verdünnen. Verwenden Sie zur Herstellung der verdünnten Lösung bei einer Dosis kleiner als 1 800 mg einen 100-ml-Infusionsbeutel und für eine Dosis von 1 800 mg oder mehr einen 250-ml-Infusionsbeutel. Zur Aufrechterhaltung eines konstanten Volumens im Infusionsbeutel sind eine sterile Spritze und eine sterile Kanüle zu verwenden, um das Volumen zu entnehmen, das zu der dem Infusionsbeutel hinzuzufügenden Menge der rekonstituierten Lösung äquivalent ist. Das entnommene Volumen der 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9 %) ist zu entsorgen.

Schritt 4: Entnehmen Sie das je nach Körpergewicht des Patienten (in kg) erforderliche Volumen aus der/den Durchstechflasche/n mit rekonstituierter Lösung und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel, der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) enthält. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen. Nicht schütteln. Falls der Anwendung eine Lagerung

im Kühlschrank vorausgeht, ist die verdünnte Lösung vor der Infusion auf Raumtemperatur zu bringen. Achten Sie sorgfältig darauf, dass die Sterilität der zubereiteten Lösung erhalten bleibt.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Teprotumumab, Infusionsbeuteln aus Polyethylen (PE), Polyvinylchlorid (PVC), Polyurethan (PUR) und Polyolefin (PO) sowie Infusionssets festgestellt.

Aussehen nach der Rekonstitution

Nach der Rekonstitution ist die TEPEZZA-Lösung nahezu farblos bis leicht bräunlich, transparent bis opaleszierend und frei von Fremdpartikeln. Vor der Anwendung ist die rekonstituierte Lösung auf das Vorliegen von Partikeln und Verfärbungen zu prüfen. Bei Vorliegen von Partikeln oder Verfärbungen ist die Lösung zu entsorgen.

Lagerung der rekonstituierten und der verdünnten Infusionslösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche konnte für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C - 25 °C) oder bis zu 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen werden.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der verdünnten Lösung im Infusionsbeutel konnte für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, gefolgt von 24 Stunden Lagerung bei Raumtemperatur (20 °C - 25 °C) nachgewiesen werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution und die Verdünnung erfolgten unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Wurde die verdünnte Lösung vor der Anwendung gekühlt gelagert, sollte sie vor der Infusion Raumtemperatur erreichen.

Art der Anwendung

- Dieses Arzneimittel muss als intravenöse Infusion gegeben werden. Es darf nicht als intravenöse Push- oder Bolus-Injektion angewendet werden.
- Vor der Infusion:
 - Das Pulver muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.
 - Die rekonstituierte Lösung muss in einer 9 mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) weiter verdünnt werden.
- TEPEZZA darf nicht über dieselbe Infusionsleitung zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.
- Bei den ersten 2 Infusionen ist die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von mindestens 90 Minuten intravenös anzuwenden. Bei guter Verträglichkeit kann der Mindestzeitraum für die Folgeinfusionen auf 60 Minuten verkürzt werden.
- Wenn eine 60-minütige Infusion nicht gut vertragen wird, ist der Mindestzeitraum von 90 Minuten bei allen Folgeinfusionen beizubehalten und die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Zudem wird eine Prämedikation für alle Folgeinfusionen empfohlen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.