

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

TEPEZZA 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af teprotumumabi. Teprotumumab er eingöngu manna IgG1 einstofna mótefni framleitt í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra með raðbrigða erfðatækni.

Blönduð lausnin inniheldur 47,6 mg/ml (500 mg / 10,5 ml) af teprotumumabi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 1,05 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 10,5 ml af blönduðu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn)

Hvítt eða beinhvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TEPEZZA er ætlað fullorðnum til meðferðar við meðalalvarlegum til alvarlegum augnsjúkdómi af völdum ofvirks skjaldkirtils (*thyroid eye disease* (TED)).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með sérfræðiþekkingu og reynslu í greiningum og meðferð augnsjúkdóms af völdum ofvirks skjaldkirtils verður að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni. Lyfið verður heilbrigðisstarfsmaður að gefa og undir eftirliti læknis sem hefur aðgang að viðeigandi læknisfræðilegum stuðningi til að meðhöndla innrennslistengd viðbrögð.

Skammtar

Skammtar byggja á raunverulegri líkamsþyngd sjúklings. Ráðlagður skammtur er 10 mg/kg af líkamsþyngd fyrir upphafsskammt og síðan 20 mg/kg af líkamsþyngd í 7 skammta til viðbótar einu sinni á þriggja vikna fresti með innrennsli í bláæð.

Fyrstu 2 innrennslin er þynnta lausnin gefin með innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 90 mínútum. Ef það þolist vel má gefa innrennsli 3 til 8 á 60 mínútum á þriggja vikna fresti (sjá Lyfjagjöf). Búist er við klínískri svörun með 8 skammta meðferð. Ekki á að gefa fleiri skammta ef svörun hefur ekki verið náð með þessari skammtaáætlun.

Ráðlögð lyfjaforgjöf

Hjá sjúklingum sem fá strax ofnæmisviðbrögð eða innrennslistengd viðbrögð meðan á fyrstu tveimur innrennslum með teprotumumabi stendur, er ráðlagt að gefa lyfjaforgjöf með andhistamínlyfi, hitalækkandi lyfi, barksterum og/eða að gefa öll síðari innrennsli með minni innrennslishraða (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Almennt er ekki búist við því að skert nýrnastarfsemi hafi nokkur umtalsverð áhrif á lyfjahvörf einstofna mótefna. Því er ekki talin þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Almennt er ekki búist við því að skert lifrastarfsemi hafi nokkur umtalsverð áhrif á lyfjahvörf einstofna mótefna. Því er ekki talin þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki skal nota teprotumumab hjá börnum frá fæðingu til unglingsaldurs áður en vaxtarskeiði er lokið vegna öryggisþátta sem tengjast hugsanlegri minnkun á beinmassa og minni aukningu líkamsþyngdar (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun teprotumumabs hjá unglingum sem lokið hafa vaxtarskeiði sem eru yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

- Lyfið verður að gefa með innrennsli í bláæð. Það má ekki gefa með inndælingu eða í stökum skömmtum (bolus) í bláæð.
- Fyrir gjöf innrennslis:
 - leysa verður duftið upp með vatni fyrir stungulyf.
 - Blandaða lausnina verður að þynna enn frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn.
- Ekki má gefa TEPEZZA ásamt öðrum lyfjum í sama æðalegg.
- Fyrstu 2 innrennslin verður að gefa þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 90 mínútum. Ef það þolist vel má minnka lágmarkstíma síðari innrennsla í 60 mínútur.
- Ef 60-mínútna innrennslíð þolist ekki vel skal lágmarkstími síðari innrennsla áfram vera 90 mínútur, hægja skal á innrennslishraða og lyfjaforgjöf er ráðlögð fyrir síðari innrennsli.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Innrennslistengd viðbrögð

Teprotumumab getur valdið innrennslisviðbrögðum. Greint hefur verið frá innrennslistengdum viðbrögðum hjá u.þ.b. 4% sjúklinga sem fengu meðferð með teprotumumabi (sjá kafla 4.8).

Innrennslistengd viðbrögð geta komið fyrir meðan á innrennsli stendur eða innan 90 mínútna eftir að því er lokið. Fylgjast skal náið með sjúklingum allan tímann sem á innrennslisgjöf stendur og í 90 mínútur eftir að innrennslinu er lokið.

Að eftirlitstímanum loknum skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við heilbrigðisstarfsmanninn ef þeir finna fyrir einkennum innrennslistengdra viðbragða, þ.m.t. skammvinnum háþrýstingi, hitatilfinningu, hraðtakti, mæði, höfuðverk, kviðverk, vöðvaverk, hjartsláttarónotum, útbrotum, snertiofskynjunum, svefnlömun, nefstíflu, ofsakláða eða niðurgangi.

Byggt á alvarleika innrennslisviðbragða skal gera hlé eða stöðva innrennsli og veita viðeigandi lækni meðferð. Hjá sjúklingum sem fá innrennslistengd viðbrögð skal huga að lyfjaforgjöf með andhistamínlyfi, hitalækkandi lyfi, sterallyfi og/eða að gefa öll síðari innrennsli með minni innrennslishraða.

Heyrnarskerðing

Teprotumumab getur valdið verulegri heyrnarskerðingu, meðal annars heyrnartap, sem getur í sumum tilvikum verið varanlegt. Fram hafa komið meintilvik sem tengjast heyrnarskerðingu, meðal annars heyrnartap (tilkynnt sem heyrnarleysi, minnkuð skyntaugaheyrnarskerpa, heyrnarleysi á öðru eyra, starfstruflun í kokhlust, opin kokhlust, ofurheyrnarskerpa, minnkuð heyrnarskerpa, sjálfheyrn og eyrnasuð og hljóðhimnukvilli) í klínískum rannsóknum (13,8%) og eftir markaðssetningu teprotumumabs (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna tafarlaust einkenni um breytingu á heyrn til heilbrigðisstarfsmannsins.

Hjá sjúklingum sem fyrir eru með heyrnarskerðingu geta einkenni heyrnarskerðingar versnað meðan á meðferð með teprotumumabi stendur eða eftir að henni er lokið. Hafa skal í huga ávinning og áhættu meðferðar hjá þessum sjúklingum.

Meta skal heyrn sjúklinga með heyrnarmælingu áður en meðferð er hafin (fyrir fyrsta innrennsli), meðan á meðferð stendur (í kringum þriðja eða fjórða innrennsli) og eftir að meðferð með teprotumumabi er lokið. Ef sjúklingur finnur sjálfur fyrir breytingu á heyrn meðan á meðferð stendur er mælt með fleiri heyrnarmælingum eftir þörfum. Ráðlagt er að hafa eftirlit með breytingum á heyrn allra sjúklinga í allt að 6 mánuði eftir að meðferð er lokið. Það gæti verið þörf fyrir lengri eftirfylgni hjá sjúklingum þar sem breytingar verða á heyrn en það er undir meðferðarlækni komið.

Það skal hugleitt alvarlega að stöðva notkun teprotumumabs hjá sjúklingum sem finna fyrir heyrnarskerðingu sem þarfnast inngríps, takmarkar getu til sjálfsömönnunar eða er talin verulega mikil.

Samhliða meðferð

Gæta þarf varúðar þegar teprotumumab er notað hjá sjúklingum sem fá meðferð samhliða sem vitað er að valdi eiturvekun á heyrnartaug eða innra eyra (t.d. amínóglýkósíð, vancomýsín, krabbameinslyf sem innihalda platínu, mikilvirk þvagræsilyf) vegna hugsanlegrar hættu á samlegðaráhrifum á heyrnarskerðingu.

Engar milliverkanir hafa komið fram á milli teprotumumabs og lyfja sem þekkt er að valdi vöðvacrömpum (t.d. skjaldkirtilslyf, flúorókínólónar, statínlyf) (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurshækkun

Blóðsykurshækkun getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með teprotumumabi. Tilvik sem tengjast blóðsykurshækkun eru hækkaður blóðsykur, sykursýki, skert blóðsykursþol og hækkaður glýkósýleraður blóðrauði. Í tvíblindum klínískum rannsóknum á augnsjúkdómi af völdum ofvirkis skjaldkirtils fengu 13,2% sjúklinga (en 80% þeirra voru með forstíga sykursýki eða sykursýki fyrir) blóðsykurshækkun eða tilvik henni tengd. Einn sjúklingur fékk ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Eftir markaðssetningu hefur einnig komið fram flæðispennudá (hyperosmolar hyperglycaemic state) hjá sjúklingum með sykursýki á forstíga og sykursýki (sjá kafla 4.8).

Meðhöndla skal blóðsykurshækkun og tilvik henni tengd með blóðsykursstjórnandi lyfjum eftir þörfum. Meta verður sjúklinga með tilliti til hækkaðs blóðsykurs og einkenna blóðsykurshækkunar fyrir gjöf innrennslis og fylgjast verður með þeim meðan á meðferð með teprotumumabi stendur. Sjúklingar með blóðsykurshækkun eða sykursýki verða að vera í viðeigandi blóðsykursstjórnandi meðferð fyrir og á meðan þeir fá teprotumumab (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að hafa eftirlit með blóðsykri í 6 mánuði eftir að meðferð með teprotumumabi er lokið.

Versnun langvinns bólgusjúkdóms í þörmum

Teprotumumab getur valdið versnun langvinns bólgusjúkdóms í þörmum (*inflammatory bowel disease* (IBD)). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með IBD vegna versunar sjúkdóms. Ef grunur er um versnun IBD skal íhuga að stöðva meðferð. Sjúklingar með langvinnan bólgusjúkdóm í þörmum voru útilokaðir í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðustu gjöf teprotumumabs (sjá kafla 4.6).

Frekari varúðarreglur við notkun

Ráðleggja skal sjúklingum að hætta reykingum og forðast hávær hljóð meðan á meðferð með teprotumumabi stendur. Auk þess skal hafa viðunandi stjórn á blóðþrýstingi fyrir meðferð með teprotumumabi og meðan á henni stendur.

Fræðsluefni

Allir læknar sem hyggjast ávísa TEPEZZA skulu tryggja að þeir hafi fengið og séu kunnugir fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk. Læknar skulu ræða ávinning og áhættu af þessu lyfi við sjúklinginn og afhenda honum leiðbeiningar fyrir sjúkling. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknishjálpar tafarlaust ef þeir verða varir við teikn eða einkenni heyrnarskerðingar meðan á meðferð stendur. Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og skulu hafa tafarlaust samband við meðferðarlækni ef þær verða þungaðar.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 1,05 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 10,5 ml af blönduðu rúmmáli. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Þar sem teprotumumab er hreinsað úr blóðrás með próteinsundrun er ekki búist við milliverkunum við önnur lyf sem tengjast umbrotum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota öruggar getnaðarvarnir (sem valda innan við 1% þungunartíðni) áður en meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í 6 mánuði eftir síðustu gjöf teprotumumabs.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun teprotumumabs hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á þroska (sjá kafla 5.3).

Byggt á verkunarhætti sem hamlar viðtaka insúlínlíks vaxtarþáttar-1 (IGF-1R) og vansköpunarvaldandi áhrifum sem hafa komið fram í rannsóknum á þroska dýra, getur teprotumumab valdið fæðingargöllum eins og seinkuðum vexti fósturs og þroskafrávikum þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Því má ekki nota TEPEZZA á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun verður meðan á notkun TEPEZZA stendur skal stöðva meðferð og upplýsa sjúkling um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort teprotumumab skilst út í brjóstamjólk. Teprotumumab olli eiturvekun á þroska hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Því skal, til öryggis, ekki nota teprotumumab meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Rannsóknir til að meta áhrif teprotumumabs á frjósemi hafa ekki verið gerðar. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hjá konum sem geta orðið þungaðar var greint frá blæðingarkvillum (tíðateppa, tíðaprautir, miklar tíðablæðingar, tíðaminnkun, óreglulegar tíðir) í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TEPEZZA hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu og höfuðverkjum við notkun teprotumumabs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar eru vöðvakrampar (27,6%), niðurgangur (14,5%), hármisir (13,2%), blóðsykurshækkun (13,2%), þreyta (12,5%), ógleði (10,5%) og höfuðverkur (10,5%).

Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru ketónblóðsýring af völdum sykursýki (0,7%), leiðniheymarleysi (0,7%), heymarleysi (1,3%), heymarleysi á öðru eyra (0,7%), niðurgangur (0,7%), innrennslistengd viðbrögð (0,7%), sykursýki (2,6%) og langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum (0,7%) (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í klínískum rannsóknum og úr aukaverkanatilkynningum eru taldar upp hér fyrir neðan í töflu 1. Tíðni aukaverkana byggir á 4 rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá 285 sjúklingum (teprotumumab = 152 sjúklingar; lyfleysa = 133 sjúklingar). Sjúklingar voru útsettir fyrir teprotumumabi í 148 daga að miðgildi. Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

byggja á tíðni aukaverkana af öllum orsökum þar sem hluti aukaverkanatilvika getur haft aðrar orsakir en lyfjanotkunin, svo sem sjúkdómurinn, aðrar meðferðir eða ótengdar orsakir.

Aukaverkanirnar eru settar fram eftir MedDRA flokkun líffæraakerfa og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð minnkandi alvarleika.

Tafla 1. Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($> 1/10$)	Algengar ($> 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt/ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		COVID-19			
Efnaskipti og næring		Sykursýki ¹ , Blóðsykurshækkun ¹ , Hækkaður blóðsykur ¹ , Hækkaður glýkósýleraður blóðrauði ¹ , Skert glúkósaþol ¹	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ¹		Flæðispennudá ^{1,2}
Taugakerfi	Höfuðverkur	Bragðskynstruflun			
Eyru og völundarhús		Heyrnarleysi, Minnkuð heymarskerpa, Minnkuð skyntauga- heymarskerpa, Sjálfheym, Starfstruflun í kokhlust, Opin kokhlust, Óþægindi í eyra, Eyrnasuð	Leiðniheymar- leysi, Heyrnarleysi á öðru eyra, Ofur heymarskerpa, Hljóðhimnukvilli		
Meltingarfæri	Niðurgangur, Ógleði		Langvinnur bólgu- sjúkdómur í þörmum ¹		
Húð og undirhúð	Hármissir	Húðþurrkur, Kvilli í naglabeði, Litabreyting í nöglum, Aðskilnaður nagla frá naglabeði, Augnháramissir	Inngróin nögl		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvakrampar				
Æxlunarfæri og brjóst		Tíðateppa, Tíðaburrð, Tíðaprautir, Óreglulegar tíðir, Miklar tíðablæðingar			

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (> 1/10)	Algengar (> 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (> 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (> 1/10.000 til < 1/1.000)	Tíðni ekki þekkt/ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta				
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Innrennslistengd viðbrögð ¹			

¹ Sjá fyrir neðan lýsingu á völdum aukaverknum

² Kom fram eftir markaðssetningu – ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

Lýsing á völdum aukaverknum

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð komu fyrir hjá 3,9% sjúklinga sem fengu meðferð með teprotumumabi og voru þau öll væg eða í meðallagi alvarleg og skammvinn og tókst að vinna á þeim með andhistamínlyfjum og/eða barksterum eftir þörfum. Sjá kafla 4.2 og 4.4 um aðgerðir sem þarf að grípa til við innrennslistengdum viðbrögðum.

Heyrnarskerðing

Í klínískum rannsóknum felur heyrnarskerðing í sér heyrnartap [minnkuð heyrnarskerpa (5,3%), eyrnasuð (3,3%), heyrnarleysi (1,3%), minnkuð skyntaugaheyrnarskerpa (1,3%) og heyrnarleysi á öðru eyra (0,7%), starfstruflun í kokhlust (1,3%), opin kokhlust (1,3%), sjálfheyrn (1,3%), ofurheyrnarskerpa (0,7%) og hljóðhimnukvilli (0,7%)]. Einn sjúklingur (0,7%) sem var með heyrnarskerðingu fyrir tilkynnti um minnkaða skyntaugaheyrnarskerpu sem leiddi til þess að notkun teprotumumabs var hætt. Auk þess tilkynnti einn sjúklingur (0,7%) sem var með heyrnarskerðingu fyrir um alvarlegt leiðniheyrnarskerpu sem einnig leiddi til þess að notkun teprotumumabs var hætt. Sjá kafla 4.4 fyrir klíniska meðferð við heyrnarskerðingu.

Blóðsykurshækkun

Í klínískum rannsóknum var blóðsykurshækkun (5,3%) og aukaverkanir henni tengdar, þ.m.t. hækkaður blóðsykur (3,3%), sykursýki (2,6%), skert glúkósaþol (1,3%) og hækkaður glýkósýleraður blóðrauði (2,0%), vægar eða í meðallagi alvarlegar og meðferð sem notuð eru til stjórnunar á blóðsykri var veitt eftir þörfum. Tilkynnt var um eitt tilvik ketónblóðsýringar af völdum sykursýki (0,7%) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingi sem fékk stakan skammt af teprotumumabi. Tilkynnt hefur verið um tilvik flæðispennudás eftir markaðssetningu. Öll tilvik sykursýki, ketónblóðsýringar af völdum sykursýki og flæðispennudás komu fram hjá sjúklingum sem voru með sykursýki eða forstíga sykursýki fyrir sem og aðra fylgisjúkdóma. Sjúklingar með sykursýki eða forstíga sykursýki í upphafi geta fengið aukin frávik blóðsykurshækkunar vegna þess að insúlín og IGF-1 viðtakar eru samstæð (homologous) og deila sömu neðanverðum boðleiðum. Ráðleggingar um viðbrögð við blóðsykurshækkun er að finna í kafla 4.4.

Langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum

Í rannsókn TED01RV, fékk sjúklingur sem var meðhöndlaður með teprotumumabi og var fyrir með langvinnan bólgusjúkdóm í þörmum, svæsinn niðurgang. Þessi alvarlega aukaverkun (0,7%) leiddi til þess að meðferð var hætt, sjá kafla 4.4.

Hármissir og augnháramissir

Í klínískum rannsóknum fengu 13,2% sjúklinga sem fengu meðferð með teprotumumabi hármis og 2,0% fengu augnháramissi. Flest tilvikin voru væg. Sjúklingar kunna að missa hár eftir meðferð með teprotumumabi án þess að ráð finnist við því.

Vöðvakrampar

Vöðvakrampar voru algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og komu fram hjá 27,6% sjúklinga. Sum þessara tilvika komu fram meira en 4 mánuðum eftir síðasta innrennsli og stóðu yfir í meira en 3 mánuði. Meirihluti tilvikanna var vægur, skammvinnur, lagaðist af sjálfu sér og viðráðanlegur án þess að gera hlé á meðferð með teprotumumabi.

Aðskilnaður nagla frá naglabeði

Greint var frá aðskilnaði nagla frá naglabeði hjá 2,0% sjúklinga í klínískum rannsóknum og sum tilvikin stóðu yfir í meira en 3 mánuði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert mótefni er þekkt við teprotumumab ofskömmtnun. Meðferð felst í því að stöðva notkun lyfsins og veita stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L04AG13.

Verkunarháttur

Verkunarháttur teprotumumabs hjá sjúklingum með augnsjúkdóm af völdum ofvirks skjaldkirtils hefur ekki verið skilgreindur að fullu. Teprotumumab binst IGF-1R og blokkar virkjun hans og boðleiðir.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi teprotumumabs var metið hjá 287 sjúklingum með augnsjúkdóm af völdum ofvirks skjaldkirtils í fjórum slembiröðuðum, tvíblindum klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J og HZNP-TEP-403).

Í öllum rannsóknunum fengu sjúklingar teprotumumab sem var fyrst gefið með 10 mg/kg innrennsli í bláæð og síðan 20 mg/kg innrennsli á 3 vikna fresti með samtals 8 innrennislisgjöfum.

Sjúklingar þurftu að hafa eðlilega starfsemi skjaldkirtils (euthyroid) eða hafa týroxín og magn óbundins þríjóðtýróíns innan við 50% yfir eða undir eðlilegum mörkum. Sjúklingar með sjóntaugarkvilla voru útilokaðir.

Sjúklingar sem höfðu gengist undir ónæmisbælandi meðferð (þ.m.t. með rítúxímabi, tocilizúmabi eða öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem ekki voru sterar á síðustu 3 mánaðum fyrir skimun), sem og sjúklingar sem höfðu notað stera til inntöku eða í bláæð á síðustu 4 vikum fyrir skimun, voru ekki hafðir með í rannsóknunum. Sjúklingar sem höfðu gengist undir geislameðferð á augntóft eða einhvers konar skurðaðgerð við augnsjúkdómi af völdum ofvirks skjaldkirtils voru einnig útilokaðir.

Virkur skjaldkirtilssjúkdómur

Í rannsóknum TED01RV, OPTIC og OPTIC-J tóku þátt 225 sjúklingar 18 ára og eldri með virkan augnsjúkdóm af völdum ofvirks skjaldkirtils (111 slembiraðað til að fá teprotumumab og 114 til að fá lyfleysu).

Hjá sjúklingum með virkan augnsjúkdóm af völdum ofvirks skjaldkirtils var meðaltími frá greiningu augnsjúkdóms af völdum ofvirks skjaldkirtils 5,74 mánuðir, meðal úteygð á rannsóknarauga var 22,52 mm og meðaltal stiga fyrir klíniska virkni (clinical activity score, CAS) fyrir rannsóknaraugað var 5,0.

Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar rannsóknarþýðisins í upphafi í rannsóknunum TED01RV, OPTIC og OPTIC-J voru: miðgildi aldurs 52,0 ár (á bilinu 20 til 79); 14,2% sjúklinga voru 65 ára eða eldri; 72,4% voru konur; 76,0% reyktu ekki.

Aðalendapunktur II. stigs TED01RV rannsóknarinnar var heildarsvörunarhlutfall, skilgreint sem hlutfall þátttakenda með ≥ 2 -punkta lækun á CAS og ≥ 2 mm minnkun á mælingu úteygðar frá upphafi á rannsóknarauganu, að því gefnu að engin samsvarandi versnun hefði átt sér stað (≥ 2 -punkta hækkun á CAS eða ≥ 2 mm aukning úteygðar á hinu auganu) í viku 24.

Niðurstöður verkunar í rannsókn TED01RV eru teknar saman í töflu 2.

Tafla 2. Yfirlit verkunarbreyta í rannsókn TED01RV í viku 24 (ITT þýði)

	Teprotumumab (N = 42)	Lyfleysa (N = 45)	Meðferðarmunur (95% CI)	p-gildi
Aðalendapunktur				
Heildarsvörunarhlutfall, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Aukaendapunktur^b				
Úteygð í rannsókn (mm), meðaltal LS	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS í rannsóknarauga, meðaltal LS	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Breyting frá upphafi skv. GO-QoL virkni sjónar, meðaltal LS	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = klínískt virknistig (Clinical Activity Score); CI = öryggisbil; ITT = meðferðarákvörðunarþýði;

GO-QoL = spurningalisti um lífsgæði með Graves augnkvilla; LS = minnstu fervik

Ath.: Sýndar niðurstöður eru um rannsóknaraugað með tilliti til heildarsvörunarhlutfalls og breytingar á úteygð frá upphafi.

^a P-gildi var fengið með lógistísku aðhvarfslíkani þar sem meðferð og reykingar voru skýribreytur. Líkindahlutfall teprotumumabs umfram lyfleysu var 8,86 (95% CI [3,29; 23,83]).

^b Um aukaendapunkta gildir að greiningarniðurstöður voru fengnar úr blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (MMRM) með óskipulagðri uppsetningu skýribreytanna sem notaðist við samspil á milli meðferðar, reykingastöðu, upphafsgildis, heimsóknar, meðferðar eftir heimsókn og upphafsheimsóknargild sem fastaáhrif. Breyting sem nam núlli frá upphafi var tilreiknuð sem fyrsta upphafsheimsókn sjúklings með ekkert mat eftir upphaf.

Ath.: Um greiningarbreytur skv. GO-QoL spurningalista gildir að um breytt skor er samtala skora úr einstökum spurningum á mælikvarðanum frá 0 (verstu heilsu) til 100 (bestu heilsu).

Eftir 48 vikur án meðferðar sýndu 14 af 29 svarendum með úteygð (48,3%) í teprotumumab-hópnum ennþá svörun og 11 af 29 (37,9%) höfðu orðið fyrir bakslagi. Bakslag var skilgreint sem aukin úteygð sem nam ≥ 2 mm frá viku 24 í rannsóknarauganu.

Aðalendapunktur í III. stigs OPTIC og í OPTIC-J rannsóknunum var svörunarhlutfall vegna úteygðar í viku 24 (skilgreint sem hlutfall sjúklinga með ≥ 2 mm minnkun úteygðar frá upphafi í rannsóknarauganu, án versnunar (≥ 2 mm aukning) úteygðar í hinu auganu).

Niðurstöður verkunar í OPTIC og OPTIC-J rannsóknunum eru teknar saman í töflum 3 og 4, í sömu röð.

Tafla 3. Yfirlit verkunarbreyta í rannsókn OPTIC í viku 24 (ITT þýði)

	Teprotumumab (N = 41)	Lyfleysa (N = 42)	Meðferðarmunur (95% CI)	p-gildi
Aðalendapunktur				
Úteygð, svörunarhlutfall, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Aukaendapunktur				
Heildarsvörunarhlutfall, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
CAS, svörunarhlutfall, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a
Breyting úteygðar frá upphafi (mm) til og með viku 24, meðaltal LS	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Tvísýni svörunarhlutfall, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Breyting frá upphafi skv. GO-QoL virkni sjónar, meðaltal LS	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Breyting frá upphafi skv. GO-QoL útlit, meðaltal LS	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = klínískt virknistig (Clinical Activity Score); CI = öryggisbil; GO-QoL = spurningalisti um lífsgæði með Graves augnkvilla; ITT = meðferðarákvörðunarþýði; LS = minnstu fervik

Ath.: Sýndar niðurstöður eru um rannsóknaraugað með tilliti til svörunarhlutfalls úteygðar, heildarsvörunarhlutfalls, CAS-svörunarhlutfalls og svörunarhlutfalls tvísýni.

Heildarsvörunarhlutfall = Þátttakendur eru skilgreindir sem heildarsvarendur ef þeir ná ≥ 2 stiga lækkun á CAS og ≥ 2 mm minnkun á úteygð frá upphafi, að því gefnu að það sé engin samsvarandi versnun (≥ 2 stiga/mm aukning) á CAS eða úteygð í hinu auganu í viku 24.

CAS-svörunarhlutfall = CAS-svarendur skilgreinast þannig að þeir hafi náð CAS niður í 0 eða 1 í viku 24.

Svörunarhlutfall tvísýni = svarendur með tvísýni skilgreinast þannig að þeir hafi náð ≥ 1 flokks minnkun tvísýni á rannsóknarauganu án versnunar um a.m.k. einn flokk á hinu auganu í viku 24.

^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) próf lagskipt eftir tóbaksnotkun (reykingafólk á móti ekki reykningafólki).

^b Niðurstöður voru fengnar úr blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (MMRM) með óskipulagðri uppsetningu skýribreyttannasem tók til upphafsgildis, reykningastöðu, meðferðarhóps, heimsóknar, meðferðar eftir heimsókn og heimsóknar eftir samspili upphafsgilda. Breyting sem nam núlli (0) frá upphafi var tilreiknuð sem fyrsta upphafsheimsókn sjúklings með ekkert mat eftir upphaf.

^c Metið eingöngu út frá sjúklingum sem voru með tvísýni í upphafi.

Af 34 svarendum með úteygð í viku 24 fengu 10 (29,4%) bakslag á 48-vikna eftirfylgnitímabili án meðferðar. Af 21 sjúklingi sem var metinn í viku 72 sýndu 19 (90,5%) ennþá svörun.

Tafla 4. Yfirlit verkunarbreyta í rannsókn OPTIC-J í viku 24 (ITT þýði)

	Teprotumumab (N = 27)	Lyfleysa (N = 27)	Meðferðarmunur (95% CI)	p-gildi
Aðalendapunktur				
Úteygð, svörunarhlutfall, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Aukaendapunktur				
Heildarsvörunarhlutfall, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS, svörunarhlutfall, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Breyting úteygðar frá upphafi, meðaltal LS	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = klínískt verkunarstig (*Clinical Activity Score*); CI = öryggisbil; ITT = meðferðarþýði; LS = minnstu ferveik

Ath.: Sýndar niðurstöður eru um rannsóknarauga með tilliti til svörunarhlutfalls vegna úteygðar, heildarsvörunarhlutfalls og CAS-svörunarhlutfalls.

Heildarsvörunarhlutfall = í heild skilgreinast svarendur þannig að þeir nái ≥ 2 stiga lækkun á CAS og ≥ 2 mm minni úteygð frá upphafi, að því gefnu að það sé engin samsvarandi versnun (≥ 2 stiga/mm aukning) á CAS eða úteygð í hinu auganu í viku 24.

CAS-svörunarhlutfall = CAS-svarendur skilgreinast þannig að þeir hafi náð CAS niður í 0 eða 1 í viku 24.

^a p-gildi var metið út frá Cochran-Mantel-Haenszel prófi sem var aðlagð fyrir lagskiptingarþátt slembiröðunar (reykingastöðu).

^b p-gildi voru fengnar úr blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar með óskipulagðri uppsetningu skýribreytanna með breytingu frá upphafsgildi sem háða breytu og eftirfarandi skýribreytur: Upphafsgildi, meðferðarhóp, reykningastöðu, heimsókn, heimsókn eftir meðferð og heimsókn eftir samspili upphafsgilda.

Langvinnur augnsjúkdómur af völdum ofvirks skjaldkirtils

Í IV. stigs rannsókn (HZNP-TEP-403) tóku þátt 62 sjúklingar með langvinnan augnsjúkdóm af völdum ofvirks skjaldkirtils (42 slembiraðað til að fá teprotumumab og 20 til að fá lyfleysu). Hjá sjúklingum með virkan augnsjúkdóm af völdum ofvirks skjaldkirtils var meðaltími frá greiningu augnsjúkdóms af völdum ofvirks skjaldkirtils 5,18 ár, meðal úteygð á rannsóknarauga var 24,40 mm og meðaltal CAS stigs fyrir rannsóknaraugað var 0,4. Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar rannsóknarþýðis í upphafi voru: miðgildi aldurs 49 ár (á bilinu 18 til 75); 85,5% sjúklinga voru yngri en 65 ára, 14,5% sjúklinga voru 65 ára eða eldri; 80,6% voru konur og 87,1% reyktu ekki.

Aðalendapunktur í rannsókn HZNP-TEP-403 var meðalbreyting frá upphafi á úteygð í viku 24 á rannsóknarauganu. Fyrsti aukaendapunktur var svörunarhlutfall úteygðar skilgreint sem hlutfall þátttakenda með ≥ 2 mm minnkun úteygðar frá upphafi á rannsóknarauganu, án versunar (≥ 2 mm aukning) úteygðar á hinu auganu í viku 24.

Niðurstöður verkunar í rannsókninni HZNP-TEP-403 eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5. Yfirlit verkunarbreyta í rannsókn HZNP-TEP-403 í viku 24 (ITT þýði)

	Teprotumumab (N = 42)	Lyfleysa (N = 20)	Meðferðarmunur (95% CI)	p-gildi
Aðalendapunktur				
Breyting úteygðar frá upphafi í viku 24, meðaltal LS	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
Aukaendapunktur				
Úteygð, svörunarhlutfall, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Breyting frá upphafi skv. GO-QoL virkni sjónar, meðaltal LS	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

CI = öryggisbil; GO-QoL = Spurningalisti um lífsgæði með Graves augnkvilla; LS = minnstu fervik
Ath.: Hvað snertir svörunarhlutfall taldist þátttakandi sem missti af mati í viku 24 ekki hafa sýnt svörun.
Ath.: Sýndar niðurstöður eru um rannsóknaraugað með tilliti til breytingar á úteygð frá upphafi í viku 24 og svörunarhlutfall úteygðar.

^a p-gildi voru fengnar úr blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar með óskipulagðri uppsetningu skýribreytanna með breytingu frá upphafsgildi sem háða breytu og eftirfarandi skýribreytur: Upphafsgildi, meðferðarhóp, heimsókn, heimsókn eftir meðferð og heimsókn eftir samspili upphafsgilda.

^b p-gildi er úr Fisher exact-prófi. Lyfleysuhópurinn var viðmiðunarhópur greiningarinnar.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á TEPEZZA hjá öllum undirhópum barna við augnsjúkdómi af völdum ofvirks skjaldkirtils (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Mótefnamyndun

Í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu (OPTIC) þar sem teprotumumab var gefið í bláæð á 24 vikna tímabili til þátttakenda með virkan augnsjúkdóm af völdum ofvirks skjaldkirtils reyndust 4,9% (2 af 41) þátttakenda jákvæð fyrir bindandi mótefnum gegn lyfjum í heimsóknum eftir upphaf. Mótefni gegn lyfinu höfðu engin sýnileg áhrif á verkun, öryggi eða lyfjahvörf.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum teprotumumabs hefur verið lýst með tveggja hólfa þýðislíkani á lyfjahvörfum. Byggt á upplýsingum frá 10 heilbrigðum einstaklingum (1.500 mg skammtur) sem fengu stakan skammt í bláæð og 176 sjúklingum með augnsjúkdóm af völdum ofvirks skjaldkirtils (fyrsta innrennsli með 10 mg/kg og síðan 7 endurteknir skammtar með 20 mg/kg á þriggja vikna fresti), eru lyfjahvörf teprotumumabs skammtaháð. Eftir að ráðlagðri skammtaáætlun hafði verið fylgt (fyrsta innrennsli með 10 mg/kg og síðan 7 endurteknir skammtar með 20 mg/kg á þriggja vikna fresti) voru áætluð meðalgildi ($\pm$ staðalfrávik) AUC_{ss} , hámarksstyrks $C_{max,ss}$ og lágmarksstyrks $C_{min,ss}$ teprotumumabs 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ klst./ml, 675 ($\pm$ 147) μ g/ml og 159 ($\pm$ 38) μ g/ml, í sömu röð.

Dreifing

Eftir að ráðlagðri skammtaáætlun teprotumumabs hafði verið fylgt var áætlað meðalgildi ($\pm$ staðalfrávik) lyfjahvarfa þýðis fyrir dreifingarrúmmál teprotumumabs 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Umbrot

Umbrot teprotumumabs hafa ekki verið að fullu skilgreind. Hins vegar er búist við að teprotumumab umbroti fyrir tilstilli próteinsundrunar.

Brotthvarf

Í kjölfar ráðlagðrar skammtaáætlunar af teprotumumabi var áætlað meðaltal ($\pm$ staðalfrávik) þýðislyfjahvarfa fyrir úthreinsun teprotumumabs 0,27 ($\pm$ 0,07) l/dag og helmingunartími brotthvarfs var 22 ($\pm$ 4) dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum teprotumumabs sást í kjölfar gjafar teprotumumabs byggt á aldri sjúklings (18-80 ára), kyni, þjóðaruppruna, nýrnastarfsemi, magni bilirúbíns, magni aspartatamínótransferasa (ASAT) eða magni alanínámínótransferasa (ALAT). Ekki er þörf á skammtaæðlögum hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta hjá krabbaloðöpum (cynomolgus monkeys) kom fram afturkræf visnun hóstarkirtils sem taldist ekki meingerð, lækkaður alkalífosfatasi í sermi og lækkuð líkamsþyngdaraukning hjá dýrum við útsetningu sem var svipuð og útsetning manna við fyrirhugaðan klínískan skammt.

Krabbameinsvaldandi áhrif og stökkbreytandi áhrif

Möguleg krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrif teprotumumabs voru ekki metin.

Frjósemi

Engar eiturverkanir á æxlunarfæri kven- eða karldýra eða vefjafræðileg áhrif sáust í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta hjá krabbaloðöpum.

Eiturverkanir á fóstur/fósturvísi

Í rannsókn á eiturverkanir á þroska fósturs/fósturvísi var sjö ungafullum krabbaloðöpum gefið teprotumumab í bláæð með einni skammtastærð (8,3-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á AUC) einu sinni í viku frá meðgöngudegi 20 til loka meðgöngu. Tíðni fósturláta var hærri hjá hópnum sem var gefið teprotumumab (2 af 7 fóstur, 28,6%) miðað við samanburðarhópinn (1/6, 16,7%). Teprotumumab olli minni vexti fósturs á meðgöngu, minni fósturstærð og þyngd við keisaraskurð, minni stærð og þyngd fylgju og minna rúmmál legvatns. Fram komu margs konar ytri frávik og frávik í beinagrind í hverju fóstri sem var útsett, meðal annars: vansköpuð hauskúpa, lítið bil milli augna, kjálkasmæð, oddmjótt og þröngt nef og frávik í beinmyndun í hauskúpubeinum, bringubeinsliðum, úlnliðs- og ristarbeinum og tönnum. Prófaður skammtur var sá sem hafði engar sýnilegar aukaverkanir á móður.

Byggt á verkunarhætti teprotumumabs sem er hömlun IGF-1R boðleiða, getur útsetning fyrir teprotumumabi haft skaðleg áhrif á fóstur.

Eiturverkanir á ung dýr

Hjá ungum (11-14 mánaða) krabbaloðöpum, olli teprotumumab-meðferð í 13 vikur minni beinmassa (steinefnainnihaldi og þéttni beina), þynnri beinum með þynnri börk vegna minni þenslu beinhimnu og minni líkamsþyngdaraukningu ásamt merkjum um að það væri afturkræft eftir 13 vikna hlé. Þessar niðurstöður komu fram við útsetningu sem var svipuð útsetningu hjá fullorðnum mönnum við fyrirhugaðan klínískan skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín

Histidín hýdróklóríð einhýdrat

Pólýsorbit 20 (E432)

Trehalósatvíhýdrat

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Frostþurrkað duft í óopnuðu hettuglasi

3 ár

Blönduð og þynnt innrennslislausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í hettuglasi meðan á notkun stendur í allt að 4 klst. við stofuhita (20°C – 25°C) eða í allt að 48 klst. við 2°C til 8°C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar í innrennslispoka meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C til 8°C og 24 klst. í kjölfarið við stofuhita (20°C – 25°C).

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé það ekki notað tafarlaust er geymsluþol meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengra en 24 klst. við 2°C til 8°C nema það hafi verið blandað og þynnt við öruggar og samþykktar smitgátar aðstæður. Ef þynnta lausnin er geymd í kæli fyrir gjöf á hún að vera við stofuhita áður en hún er gefin með innrennsli.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml hettuglas úr glæru gleri af gerð I með gráum tappa (flurotec-húðað klóróbýtýl) og álinnsigli með möttu, rauðu pólýprópýlen-flettiloki.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa TEPEZZA að viðhafðri smitgát til að tryggja að tilbúna lausnin sé smitsæfð.

Að lokinni blöndun er teprotumumab nær litlaus eða lítillaga brúnleit, tær til ópallýsandi lausn sem er laus við utanaðkomandi agnir. Skoða skal blandaða lausnina með tilliti til agna og litabreytinga áður en hún er gefin. Fargið hettuglasinu ef í því eru agnir eða litabreytingar. Sjá nánar um stöðugleika eftir blöndun í kafla 6.3.

Blöndun og þynning lyfsins fyrir gjöf

1. skref: Reiknið út skammtinn (mg) og ákvarðið fjölda hettuglása sem þarf fyrir 10 eða 20 mg/kg skammt miðað við þyngd sjúklings. Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af teprotumumabi.

2. skref: Blandið 10 ml af vatni til inndælingar út í hvert hettuglas að viðhafðri smitgát. Gætið þess að beina ekki vatninu á frostþurrkaða duftið sem lítur út eins og kaka. Hristið ekki, heldur þyrlið lausninni varlega með því að snúa hettuglasinu þar til frostþurrkaða duftið er leyst upp. Blönduð lausnin hefur heildarrúmmál sem nemur 10,5 ml. Dragið upp 10,5 ml af blandaðri lausn til að fá 500 mg. Eftir blöndun er lokastyrkurinn 47,6 mg/ml.

3. skref: Blönduðu lausnina skal þynna enn frekar með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn, áður en innrennslíð er gefið. Til að útbúa þynntu lausnina skal nota 100 ml innrennslispoka fyrir skammt sem er minni en 1.800 mg og 250 ml innrennslispoka fyrir skammt sem er 1.800 mg eða stærri. Til að viðhalda stöðugu rúmmáli í innrennslispokanum skal nota smitsæfða sprautu og nál til að fjarlægja hið reiknaða rúmmál sem jafngildir því magni blandaðrar lausnar sem á að setja í innrennslispokann. Farga ber því rúmmáli 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausnar sem dregið er upp.

4. skref: Dragið upp nauðsynlegt rúmmál úr blönduðu(m) hettuglasi(-glösum) miðað við þyngd sjúklings (í kg) og flytjið í poka fyrir lyfjagjöf í bláæð sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyf, lausn. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa henni varlega. Má ekki hrista. Ef þynnta lausnin er geymd í kæli fyrir gjöf skal láta hana ná stofuhita áður en hún er gefin með innrennslisli. Gæta þarf að því að tilbúin lausnin sé smitsæfð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Enginn ósamrýmanleiki teprotumumabs við poka og búnað fyrir lyfjagjöf í bláæð úr pólýetýleni (PE), pólývinýlklóríði (PVC), pólýúretani (PUR) eða pólýolefíni (PO) hefur komið fram.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1941/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Danmörk

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en TEPEZZA er notað í tilteknu aðildarríki ber markaðsleyfishafa að komast að samkomulagi um innihald og snið fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og aðra þætti áætlunarinnar, við lögbært yfirvald.

Fræðsluáætluninni er ætlað að:

- Upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um hættuna á heyrnarskerðingu og eiturrhif á fóstur/fósturvísi.
- Upplýsa sjúklinga um hættuna á heyrnarskerðingu og eiturrhif á fóstur/fósturvísi.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem TEPEZZA er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn sem taka þátt í umönnun sjúklinga sem fá meðferð með TEPEZZA aðgang að eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Upplýsingapakka fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðarvísir fyrir heilbrigðisstarfsfólk

• Leiðarvísir fyrir heilbrigðisstarfsfólk

- Þekktar upplýsingar um öryggi TEPEZZA varðandi heyrnarskerðingu og eiturrhif á fóstur/fósturvísi.
- Viðbrögð við snemmbærum teiknum um og einkennum heyrnarskerðingar.
- Áður en ákvörðun er tekin um meðferð með TEPEZZA skal læknirinn ræða eftirfarandi við sjúklinginn:
 - TEPEZZA getur valdið heyrnarskerðingu og upplýsingar um hvaða teiknum og einkennum ber að leita eftir.
 - Skilyrði um eftirlit með heyrnarskerðingu og viðeigandi viðbrögð.
 - Sjúklingurinn skal leita læknisráða eins fljótt og hægt er ef hann finnur fyrir breytingum á heyrn.
 - TEPEZZA getur skaðað fóstur.
 - Sjúklingar sem íhuga meðferð með TEPEZZA skulu láta lækninn vita ef þeir eru barnshafandi.
 - Mikilvægi viðeigandi getnaðarvarna meðan á meðferð með TEPEZZA stendur.
 - Sjúklingar sem fá meðferð með TEPEZZA skulu láta lækninn vita án tafar ef þeir verða barnshafandi.
 - Heilbrigðisstarfsmaðurinn afhendir sjúklingi leiðbeiningar fyrir sjúkling og fylgiseðil með lyfinu.

Upplýsingapakki sjúklings:

- Fylgiseðill
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling
- **Leiðbeiningar fyrir sjúkling:**
 - Lýsing á hættunni á heyrnarskerðingu og helstu teikn og einkenni.
 - Lýsing á því hvað beri að gera ef teikn og einkenni heyrnarskerðingar koma fram.
 - Upplýsingar um mat læknisins á heyrn fyrir, meðan á meðferð með TEPEZZA stendur og eftir hana.
 - Leiðbeiningar um að leita læknis ef heyrnarvandamál koma fram eða fyrri heyrnarvandamál versna.
 - Upplýsingar um hættu á skaða fyrir ófætt barn.
 - Leiðbeiningar um að láta lækninn vita ef sjúklingurinn er barnshafandi áður en hann hefur meðferð með TEPEZZA.
 - Leiðbeiningar um viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með TEPEZZA stendur.
 - Leiðbeiningar um að láta lækninn vita án tafar ef viðkomandi verður barnshafandi meðan hann tekur TEPEZZA.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

TEPEZZA 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
teprotumumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg teprotumumab.
Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 47,6 mg/ml af teprotumumabi.

3. HJÁLPAREFNI

Histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbat 20 (E432), trehalósatvíhýdrat. Sjá nánari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Notkun í bláæð eftir blöndun og þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1941/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS

TEPEZZA 500 mg þykknisstofn
teprotumumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg teprotumumab.
Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 47,6 mg/ml af teprotumumabi.

3. HJÁLPAREFNI

Histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbat 20 (E432), trehalósatvíhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Í bláæð eftir blöndun og þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Lesið fylgiseðilinn um geymsluþol þynnta lyfsins.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1941/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

TEPEZZA 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn teprotumumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TEPEZZA og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið TEPEZZA
3. Hvernig TEPEZZA er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TEPEZZA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TEPEZZA og við hverju það er notað

TEPEZZA inniheldur teprotumumab sem er tegund próteins (einstofna mótefni).

Lyfið er notað hjá fullorðnum til meðferðar við meðalalvarlegum til alvarlegum augnsjúkdómi af völdum ofvirks skjaldkirtils.

Augnsjúkdómur af völdum ofvirks skjaldkirtils er sjálfsnæmissjúkdómur þar sem ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) ræðst á vöðva og fitu kringum augun. Í vöðvum og fitu kringum augun er prótein sem kallast IGF-1R. Hjá þeim sem fá augnsjúkdóm af völdum ofvirks skjaldkirtils virkja IGF-1R sem veldur þröta og bólgu og getur ýtt augunum fram og valdið því að þau bunga út. Þetta getur einnig valdið tvísýni og í alvarlegum tilvikum getur það valdið varanlegum sjónskemmdum.

Teprotumumab, sem er virka efnið í TEPEZZA, blokkar próteinið IGF-1R. Þannig kemur það í veg fyrir að ónæmiskerfið ráðist á vöðva og fituvef í kringum augun, sem aftur hjálpar til við að minnka bólgu, létta á þrýstingi í kringum augun og draga úr einkennum sjúkdómsins.

2. Áður en þér er gefið TEPEZZA

Ekki má nota TEPEZZA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir teprotumumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð (sjá kaflann „Meðganga, brjóstagjöf og getnaðarvarnir“).

Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið TEPEZZA.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en TEPEZZA er notað ef þú:

- ert með sögu um vandamál með heyrn eða ef þú notar heyrnartæki
- ert viðkvæm (ur) fyrir háværum hljóðum
- ert með sykursýki eða forsykursýki
- ert með langvinnan bólgusjúkdóm í þörmum
- ert þunguð eða hefur í hyggju að verða þunguð
- reykir
- hefur einhvern tímann verið með háan blóðþrýsting.

Þú skalt hætta reykingum áður en meðferðin hefst og verið getur að lækinn þurfi að fylgjast með blóðþrýstingnum fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

Lækinn mun útskýra ávinning og áhættu af TEPEZZA og afhenda þér „Leiðbeiningar fyrir sjúkling“ til að hjálpa þér að skilja hættuna á heyrna og þörf á öruggum getnaðarvörnum meðan á meðferð stendur.

Innrennslistengd viðbrögð

Fylgst verður með þér meðan á innrennslinu stendur og í 90 mínútur eftir að því lýkur til að sjá hvort viðbrögð við innrennslinu komi fram. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður verið einhver einkenni sem benda til innrennslistengdra viðbragða, sér í lagi ef það gerist í kjölfar eftirlitstímans. Einkenni innrennslistengdra viðbragða koma fram í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Hár blóðsykur

TEPEZZA getur valdið hækkun blóðsykurs, einkum ef þú ert þegar með sykursýki eða forstíg sykursýki (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun athuga blóðsykursgildin áður en meðferðin hefst, meðan á meðferðinni stendur og í allt að 6 mánuði eftir að henni er lokið. Ef ekki er nægilega góð stjórn á blóðsykrinum með núverandi blóðsykurslækkandi lyfjum skaltu ræða það við lækinn. Það er mikilvægt að tryggja góða stjórn á blóðsykrinum áður en meðferð með TEPEZZA er hafin.

Heyrnarskerðing

TEPEZZA getur valdið heyrnarvandamálum, meðal annars verulegum heyrnarmissi sem getur verið varanlegur. Einkenni heyrnarvandamála eru talin upp í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“. Ef þú ert nú þegar með heyrnarvandamál geta einkennin versnað meðan á meðferðinni stendur eða að henni lokinni. Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef vart verður við einhverjar breytingar á heyrn.

Þú skalt forðast hávaða meðan á meðferðinni stendur. Fylgst verður með heyrninni hjá þér með heyrnarmælingum áður en meðferð hefst, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur.

Lækinn mun ákveða hvort frekari heyrnarmælinga sé þörf og mun fylgjast með heyrninni hjá þér í 6 mánuði eftir að þú lýkur meðferð. Ef vart verður við heyrnarskerðingu sem krefst lækni meðferðar, hefur áhrif á getu þína til daglegra athafna eða fer versnandi, getur verið að lækinn ákveði að stöðva meðferðina með TEPEZZA.

Langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum

TEPEZZA getur valdið því að núverandi langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum; bólga í ristli og endaparmi, þar á meðal sáraristibólga og Crohns-sjúkdómur, versni. Ef merki um að langvinnur

bólgujúkdóm í þörmum (sjá kafla 4) versni skyndilega meðan á meðferð stendur skaltu láta lækinn vita eða leita læknishjálpar eins fljótt og hægt er.

Börn og unglingar

TEPEZZA er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og ávinning lyfsins hjá þessum sjúklingahópum.

Notkun annarra lyfja samhliða TEPEZZA

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf.

Það er mikilvægt að þú látir lækinn vita ef þú tekur lyf sem geta haft áhrif á heyrnina, eins og:

- ákveðin sýklalyf (t.d. amínóglýkósíð eða vancomýsín),
- lyf sem innihalda platínu og notuð eru í krabbameinsmeðferð,
- vatnslosandi töflur, bjúgtöflur (mikilvirk þvagræsilyf) sem notaðar eru til að fjarlægja umframvökva.

Notkun þessara lyfja samhliða TEPEZZA getur aukið líkurnar á heyrnarvandamálum.

Meðganga, brjóstgjöf og getnaðarvarnir

Meðganga

Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað.

Þetta lyf má ekki nota á meðgöngu. TEPEZZA getur skaðað ófætt barnið.

Getnaðarvarnir

Ef þú getur orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan þú færð meðferð með TEPEZZA og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðustu meðferð.

Brjóstgjöf

Þetta lyf má ekki nota ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk og hættan fyrir barnið á brjósti er ekki þekkt. Ef þú ætlar að hafa barn á brjósti skaltu ráðfæra þig við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir þreytu eða höfuðverk á meðan þú færð meðferð með TEPEZZA. Það getur skert hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka bifreið eða nota vélar ef þú færð þessi einkenni.

TEPEZZA inniheldur pólýsorbát

Lyfið inniheldur 1,05 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 10,5 ml af blönduðu lyfi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig TEPEZZA er gefið

Lyfið er gefið á heilbrigðisstofnun undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns.

Þú munt fá átta innrennsli, með þriggja vikna fresti hvert. Skammtur TEPEZZA fer eftir líkamsþyngd þinni.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur lyfið með innrennsli í bláæð (með dreypi í bláæð). Læknirinn ákveður hversu langan tíma innrennslið tekur.

Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Heilbrigðisstarfsmaður gefur þér TEPEZZA og ólíklegt er að þér verði gefinn stærri skammtur en mælt er fyrir um. Ef það gerist mun læknirinn hafa eftirlit með teiknum eða einkennum aukaverkana og meðhöndla þessi einkenni ef þarf.

Ef TEPEZZA skammtur fellur niður

Ef skammtur gleymist skaltu ráðfæra þig við lækninn tafarlaust og panta annan tíma til að fá TEPEZZA. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammtinn.

Ef hætt er að nota TEPEZZA

Ekki hætta meðferð með TEPEZZA nema að ræða það við lækninn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhver eftirfarandi einkenna koma fram meðan á innrennslinu stendur eða eftir það:

Innrennslistengd viðbrögð (algeng, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Þú gætir fundið fyrir einkennum eins og:

- erfiðleikum við öndun eða verk fyrir brjósti
- roða eða hitaroða á húð eða útbroti
- kuldahroll eða skjálfta
- ógleði
- svimatilfinningu
- hröðum hjartslætti
- meðvitundarmissi

Hafðu samband við lækninn eða farðu tafarlaust á næstu bráðamóttöku ef vart verður við eitthvert eftirfarandi einkenna:

Mjög hár blóðsykur

TEPEZZA getur valdið stjórnlausum háum blóðsykri, einkum ef þú ert þegar með sykursýki eða forstíg sykursýki. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita eða farðu tafarlaust á næstu bráðamóttöku ef vart verður við merki sem benda til mjög hás blóðsykurs, meðal annars:

- ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – mögulega lífshættulegur kvilli hjá einstaklingum með sykursýki þar sem skortur á insúlíni veldur hækkun blóðsykurs og ketóna. Snemmbúin einkenni eru m.a. mikill þorsti og tíðari þvaglát en venjulega. Þú gætir fundið fyrir öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, þreytu eða ringlun, kviðverk, hraðari og dýpri öndun og ávaxtalykt af andardrætti.
- flæðispennudá (tíðni ekki þekkt, ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) – alvarlegur kvilli sem kemur fram þegar blóðsykur verður mjög hár í marga daga eða vikur, sem veldur verulegum vökvaskorti og ringlun.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef eftirfarandi einkenni koma fyrir:

Heyrnarvandamál

Dú gætir fundið fyrir einkennum eins og:

Algeng (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- tilfinning um stífluð eyru eða þrýstingur í eyra (ópægindi í eyra)
- heyrnartap að hluta eða öllu leyti
- hringing eða suð fyrir eyrum (eyrnasuð)
- að heyra þína eigin rödd hærra en venjulega
- deyfð heyrn

Sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- skemmdir á hljóðhimnu
- aukið næmi fyrir tilteknum hljóðum

Versnun langvinns bólgusjúkdóms í þörmum (sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Einkennin geta meðal annar verið tíðari lausar hægðir ásamt magaverk eða krömpum eða blóð í hægðum.

Sjá einnig nánar í kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Aðrar aukaverkanir:

Flestar eftirfarandi aukaverkanir eru vægar til í meðallagi alvarlegar.

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- vöðvakrampar
- niðurgangur
- hárlos
- mjög mikil þreyta eða orkuleysi
- ógleði
- höfuðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þurr húð
- breyting á bragðskyni
- COVID-19
- hár blóðsykur
- þyngdartap
- sykursýki
- neglur klofna, brotna eða losna af naglabeðnum
- augabrúnir eða augnhár detta af
- sykursýki á forstigi
- litabreyting á nögl
- tíðablæðingar detta út einu sinni eða oft
- óreglulegar tíðablæðingar
- miklar tíðablæðingar
- minni tíðablæðingar
- verkur eða krampar við tíðablæðingar

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- inngróin nögl

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á TEPEZZA

Heilbrigðisstarfsmenn geyma TEPEZZA á spítalanum eða heilsugæslunni.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðunum og merkimiða á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Óopnuð hettuglös:

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TEPEZZA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er teprotumumab.
- Hvert hettuglas inniheldur 500 mg teprotumumab.

Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbat 20 (E432) og trehalósatvínýdrat. Sjá kafla 2 „TEPEZZA inniheldur pólýsorbat“.

Lýsing á útliti TEPEZZA og pakkningastærðir

TEPEZZA er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn sem fæst í hettuglasi úr gleri með gúmmítappa sem inniheldur 500 mg af teprotumumabi. Duftið er hvítt eða beinhvítt duft í stakskammta hettuglasi. Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holland

Framleiðandi

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road,

Dun Laoghaire

Dublin

A96 F2A8

Írland

Framleiðandi
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa TEPEZZA að viðhafðri smitgát til að tryggja að tilbúna lausnin sé smitsæfð.

Blöndun og þynning lyfsins fyrir gjöf

1. skref: Reiknið út skammtinn (mg) og ákvarðið fjölda hettuglasa sem þarf fyrir 10 eða 20 mg/kg skammt miðað við þyngd sjúklings. Hvert TEPEZZA hettuglas inniheldur 500 mg af teprotumumabi.

2. skref: Blandið 10 ml af vatni til inndælingar út í hvert hettuglas að viðhafðri smitgát. Gætið þess að beina ekki vatninu á frostþurrkaða duftið sem lítur út eins og kaka. Hristið ekki heldur þyrlið lausninni varlega með því að snúa hettuglasinu þar til frostþurrkaða duftið er leyst upp. Blönduð lausnin hefur heildarrúmmál sem nemur 10,5 ml. Dragið upp 10,5 ml af blandaðri lausn til að fá 500 mg. Eftir blöndun er lokastyrkurinn 47,6 mg/ml.

3. skref: Blönduðu lausnina skal þynna enn frekar með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyf, lausn áður en innrennslíð er gefið. Til að útbúa þynntu lausnina skal nota 100 ml innrennslispoka fyrir skammt sem er minni en 1.800 mg og 250 ml innrennslispoka fyrir skammt sem er 1.800 mg eða stærri. Til að viðhalda stöðugu rúmmáli í innrennslispokanum skal nota smitsæfða sprautu og nál til að fjarlægja rúmmál sem jafngildir því magni blandaðrar lausnar sem á að setja í innrennslispokann. Farga ber því rúmmáli 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausnar sem dregið er upp.

4. skref: Dragið upp nauðsynlegt rúmmál úr blönduðu(m) hettuglasi(-glösum) miðað við þyngd sjúklings (í kg) og flytjið í poka fyrir lyfjagjöf í bláæð sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyf, lausn. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfu henni varlega. Má ekki hrista. Ef þynnta lausnin er geymd í kæli fyrir gjöf skal láta hana ná stofuhita áður en hún er gefin með innrennslí. Gæta þarf að því að tilbúin lausnin sé smitsæfð.

Enginn ósamrýmanleiki teprotumumabs við poka og búnað fyrir lyfjagjöf í bláæð úr pólýetýleni (PE), pólývinýlklóríði (PVC), pólýúretani (PUR) eða pólýolefini (PO) hefur komið fram.

Útlit og blöndun

Að lokinni blöndun er TEPEZZA nær litlaus eða lítillaga brúnleit, tær til ópallýsandi lausn sem er laus við utanaðkomandi agnir. Skoða skal blandaða lausnina með tilliti til agna og litabreytinga áður en hún er gefin. Fargið lausninni ef í henni eru agnir eða litabreytingar.

Geymsla blandaðrar og þynntrar innrennslislausnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í hettuglasi meðan á notkun stendur í allt að 4 klst. við stofuhita (20°C – 25°C) eða í allt að 48 klst. við 2°C til 8°C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar í innrennslispoka meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C til 8°C og 24 klst. í kjölfarið við stofuhita (20°C – 25°C).

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé það ekki notað tafarlaust er geymsluþol meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengra en 24 klst. við 2°C til 8°C nema það hafi verið blandað og þynnt við öruggar og samþykktar smitgátaðar aðstæður. Ef þynnta lausnin er geymd í kæli fyrir gjöf á hún að vera við stofuhita áður en hún er gefin með innrennsli.

Lyfjagjöf

- Lyfið verður að gefa með innrennsli í bláæð. Það má ekki gefa með inndælingu eða í stökum skömmtum (bolus) í bláæð.
- Fyrir gjöf innrennslis:
 - leysa verður duftið upp með vatni fyrir stungulyf.
 - Blandaða lausnina verður að þynna enn frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn.
- Ekki má gefa TEPEZZA ásamt öðrum lyfjum í sama æðalegg.
- Fyrstu 2 innrennslin verður að gefa þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 90 mínútum. Ef það þolist vel má minnka lágmarkstíma síðari innrennsla í 60 mínútur.
- Ef 60-mínútna innrennslið þolist ekki vel skal lágmarkstími síðari innrennsla áfram vera 90 mínútur, hægja skal á innrennslishraða og lyfjaforgjöf er ráðlögð fyrir síðari innrennsli.

Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.