

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

TEPEZZA 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 500 mg teprotumumab. Teprotumumab er et fullt humant monoklonalt IgG1-antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) teprotumumab.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 1,05 mg polysorbat 20 i hvert 10,5 ml rekonstituert volum.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat)

Hvitt til off-white lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

TEPEZZA er indisert til voksne til behandling av moderat til alvorlig endokrin oftalmopati (EO).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med dette legemidlet skal initieres og overvåkes av en lege med erfaring i diagnostisering og behandling av endokrin oftalmopati. Det skal administreres av helsepersonell og under tilsyn av en lege med tilgang til egnet medisinsk støtte for å håndtere infusjonsrelaterte reaksjoner.

Dosering

Doseringen er basert på pasientens faktiske kroppsvekt. Den anbefalte dosen er 10 mg/kg kroppsvekt for den første dosen, etterfulgt av 20 mg/kg kroppsvekt for 7 tilleggsdoser gitt én gang hver tredje uke som intravenøs infusjon.

For de 2 første infusjonene administreres den fortynnete oppløsningen som en intravenøs infusjon over minst 90 minutter. Hvis det tolereres godt, kan infusjon 3-8 administreres over 60 minutter hver tredje uke (se Administrasjonsmåte). Klinisk respons forventes med 8 behandlingsdoser. Ytterligere doser skal ikke administreres dersom respons ikke oppnås med dette regimet.

Anbefalt premedisinering

For pasienter som opplever umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner eller infusjonsrelaterte reaksjoner under de to første teprotumumabinfusjonene, anbefales premedisinering med et antihistamin, antipyretikum, kortikosteroidpreparater og/eller administrering av alle påfølgende infusjoner med lavere infusjonshastighet (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anses som nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon forventes generelt ikke å ha noen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til monoklonale antistoffer. Ingen dosejustering vurderes derfor som nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon forventes generelt ikke å ha noen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til monoklonale antistoffer. Ingen dosejustering vurderes derfor som nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Teprotumumab skal ikke brukes hos barn fra fødsel til ungdomsalder før veksten er fullført på grunn av sikkerhetshensyn knyttet til potensiell reduksjon i benmasse og redusert kroppsvektøkning (se pkt. 5.3).

Sikkerhet og effekt av teprotumumab hos ungdom under 18 år som er ferdig med å vokse, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

- Dette legemidlet må administreres som en intravenøs infusjon. Det må ikke administreres som en intravenøs push eller bolus.
- Før infusjon:
 - Pulveret må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæske.
 - Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.
- TEPEZZA må ikke administreres sammen med andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.
- For de 2 første infusjonene må den fortynnete oppløsningen administreres intravenøst over minst 90 minutter. Hvis det tolereres godt, kan minimumstiden for påfølgende infusjoner reduseres til 60 minutter.
- Hvis infusjonen på 60 minutter ikke tolereres godt, skal minimumstiden for påfølgende infusjoner fortsatt være 90 minutter, infusjonshastigheten skal reduseres, og premedisinering anbefales for påfølgende infusjoner.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Teprotumumab kan forårsake infusjonsreaksjoner. Infusjonsreaksjoner er rapportert hos ca. 4 % av pasientene behandlet med teprotumumab (se pkt. 4.8).

Infusjonsreaksjoner kan oppstå under hvilken som helst av infusjonene eller innen 90 minutter etter en infusjon. Pasientene skal monitoreres nøye under hele infusjonen og i 90 minutter etter avsluttet infusjon.

Etter monitoreringsperioden skal pasientene rådes til å kontakte helsepersonell dersom det oppstår symptomer på infusjonrelaterte reaksjoner, inkludert forbigående hypertensjon, varmekfølelse, takykardi, dyspné, hodepine, magesmerter, muskelsmerter, hjertebank, utslett, haptiske hallusinasjoner, søvnparalyse, nesetetthet, urtikaria eller diaré.

Basert på alvorlighetsgraden av den infusjonsrelaterte reaksjonen skal infusjonen avbrytes eller seponeres, og egnet medisinsk behandling bør iverksettes. Hos pasienter som opplever en infusjonsreaksjon, bør det vurderes å gi premedisinering med et antihistamin, antipyretikum, kortikosteroid og/eller administrering av alle påfølgende infusjoner med en lavere infusjonshastighet.

Nedsatt hørsel

Teprotumumab kan forårsake alvorlig hørselsnedsettelse, inkludert hørselstap, som i noen tilfeller kan være permanent. Hendelser assosiert med nedsatt hørsel, inkludert hørselstap (rapportert som døvhhet, nevrosensorisk hypakusi, unilateral døvhhet, øretrompetdysfunksjon, åpenstående øretrompet, hyperakusi, hypakusi, autofoni og tinnitus og trommehinnelidelse), er observert i kliniske studier (13,8 %) og ettermarkedsføringserfaring med teprotumumab (se pkt. 4.8).

Pasienter skal rådes til å rapportere symptomer på endret hørsel umiddelbart til helsepersonell.

For pasienter med allerede eksisterende hørselsnedsettelse kan det forekomme forverring av symptomer på hørselsnedsettelse under eller etter avsluttet behandling med teprotumumab. Nytte og risiko ved behandlingen skal vurderes hos disse pasientene.

Pasientens hørsel skal vurderes ved hjelp av audiometri før behandlingen starter (første infusjon), under behandlingen (rundt tredje eller fjerde infusjon) og etter avsluttet behandling med teprotumumab. Hvis en pasient opplever subjektive hørselsendringer under behandlingen, anbefales ytterligere hørselsvurderinger etter behov. Det anbefales å kontrollere hørselsendringer for alle pasienter i 6 måneder etter avsluttet behandling. Det kan være nødvendig med langvarig oppfølging for pasienter som utvikler hørselsendringer, etter den behandlende legens skjønn.

Det bør sterkt vurderes å seponere teprotumumab hos pasienter som opplever hørselstap som krever intervensjon, begrenser evnen til å ta vare på seg selv eller anses som alvorlig.

Samtidige behandlinger

Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrering av teprotumumab hos pasienter som får samtidig behandling som er kjent for å forårsake ototoksitet (f.eks. aminoglykosider, vankomycin, platinaholdige kjemoterapeutiske legemidler, slyngediuretika) på grunn av den potensielle risikoen for additive effekter på hørselsnedsettelsen.

Det er ikke identifisert noen interaksjon mellom teprotumumab og legemidler som er kjent for å forårsake muskelpasmer (f.eks. antityreoide midler, fluorokinoloner, statiner) (se pkt. 4.5).

Hyperglykemi

Hyperglykemi kan forekomme hos pasienter som behandles med teprotumumab. Hendelser forbundet med hyperglykemi inkluderer økt blodglukose, diabetes mellitus, svekket glukosetoleranse og forhøyet glykosylert hemoglobin. I dobbeltblindede kliniske EO-studier opplevde 13,2 % av pasientene (80 % av disse hadde diabetes eller diabetes mellitus fra før) hyperglykemi eller hendelser assosiert med hyperglykemi. Én pasient utviklet diabetisk ketoacidose. Etter markedsføring er det også blitt observert tilfeller av hyperosmolær hyperglykemisk tilstand hos pasienter med prediabetes og diabetes (se pkt. 4.8).

Hyperglykemi og relaterte hendelser bør om nødvendig håndteres med legemidler for glykemisk kontroll. Pasientene må vurderes med tanke på forhøyet blodsukker og symptomer på hyperglykemi før infusjon og må monitoreres under behandlingen med teprotumumab. Pasienter med hyperglykemi eller allerede eksisterende diabetes må være under adekvat glykemisk kontroll før og mens de får teprotumumab (se pkt. 4.8). Blodsukkermåling anbefales i 6 måneder etter avsluttet behandling med teprotumumab.

Forverring av eksisterende inflammatorisk tarmsykdom (IBD)

Teprotumumab kan forårsake en forverring av allerede eksisterende inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Pasienter med IBD bør monitoreres med tanke på oppblussing av sykdommen. Ved mistanke om forverring av IBD bør seponering av behandlingen vurderes. Pasienter med allerede eksisterende inflammatorisk tarmsykdom ble ekskludert fra kliniske studier (se pkt. 4.8).

Prevensjonsmidler

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under og i minst 6 måneder etter siste administrering av teprotumumab (se pkt. 4.6).

Ytterligere forsiktighetsregler for bruk

Pasientene bør rådes til å slutte å røyke og unngå støy med høy intensitet under behandling med teprotumumab. I tillegg bør blodtrykket kontrolleres på egnet måte før og under behandling med teprotumumab.

Opplæringsmateriell

Alle leger som har til hensikt å forskrive TEPEZZA, må forsikre seg om at de har mottatt og er kjent med det helsefaglige opplæringsmaterialet. Legene må diskutere fordelene og risikoene ved dette legemidlet med pasienten og gi dem pasientveiledningen. Pasientene skal bes om å oppsøke lege umiddelbart dersom de opplever tegn eller symptomer på nedsatt hørsel under behandlingen. Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandlingen og bør kontakte behandlende lege umiddelbart dersom de blir gravide.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 1,05 mg polysorbat 20 i hvert 10,5 ml rekonstituert volum. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Siden teprotumumab fjernes fra sirkulasjonen ved proteolytisk katabolisme, forventes det ingen metabolske interaksjoner med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon (metoder som resulterer i mindre enn 1 % graviditetsrate) før oppstart, under behandlingen og i 6 måneder etter siste administrering av teprotumumab.

Graviditet

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av teprotumumab hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist utviklingstoksisitet (se pkt. 5.3).

Basert på virkningsmekanismen som hemmer insulinlignende vekstfaktor-1-reseptor (IGF-1R) og de teratogene effektene som er observert i utviklingsstudier på dyr, kan teprotumumab forårsake medfødte misdannelser som veksthemming hos fosteret og utviklingsanomalier når det blir gitt under graviditet (se pkt. 5.3). TEPEZZA er derfor kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Hvis en pasient blir gravid mens hun tar TEPEZZA, skal behandlingen avbrytes, og pasienten skal informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om teprotumumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Teprotumumab induserte utviklingstoksisitet hos dyr (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av teprotumumab under amming.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å evaluere effekten av teprotumumab på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3). Blant kvinnelige deltakere som kan bli gravide har det blitt rapportert menstruasjonsforstyrrelser (amenoré, dysmenoré, kraftige menstruasjonsblødninger, hypomenoré, uregelmessig menstruasjon) under kliniske studier (se pkt. 4.8).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TEPEZZA har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og hodepine har blitt rapportert ved bruk av teprotumumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er muskelspasmer (27,6 %), diaré (14,5 %), alopeci (13,2 %), hyperglykemi (13,2 %), fatigue (12,5 %), kvalme (10,5 %) og hodepine (10,5 %).

De viktigste alvorlige bivirkningene som er rapportert, er diabetisk ketoacidose (0,7 %), konduktivt hørselstap (0,7 %), døvhhet (1,3 %), unilateral døvhhet (0,7 %), diaré (0,7 %), infusjonsrelatert reaksjon (0,7 %), diabetes mellitus (2,6 %) og inflammatorisk tarmsykdom (0,7 %), (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i kliniske studier og avledet fra spontanrapportering er listet opp nedenfor i tabell 1. Bivirkningsfrekvensene er basert på 4 placebokontrollerte studier med 285 pasienter (teprotumumab = 152 pasienter, placebo = 133 pasienter). Pasientene ble eksponert for teprotumumab i en medianperiode på 148 dager. Bivirkningsfrekvensene fra kliniske studier er basert på bivirkningsfrekvenser av alle årsaker, der en andel av hendelsene for en bivirkning kan ha andre årsaker enn legemidlet, for eksempel sykdommen, andre behandlinger eller urelaterte årsaker.

Bivirkningene er listet opp etter MedDRAs organklassesystem og etter frekvens. Frekvensene er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger

MedDRA – organklassesystem	Svært vanlige ($> 1/10$)	Vanlige ($> 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($> 1/1\,000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($> 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)	Ikke kjent / kan ikke anslås utifra tilgjengelige data
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Covid-19			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Diabetes mellitus ¹ Hyperglykemi ¹ Økt blodglukose ¹ Forhøyet glykosylert hemoglobin ¹ Svekket glukosetoleranse ¹	Diabetisk ketoacidose ¹		Hyperosmolær hyperglykemisk tilstand ^{1,2}
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Dysgeusi			
Sykdommer i øre og labyrint		Døvhets, hypakusi, nevrosensorisk hypakusi, autofoni, øretrompetdys- funksjon, åpenstående øretrompet, ubehag i øret, tinnitus	Konduktivt hørselstap, unilateral døvhets, hyperakusi, trommehinnelidelse		
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme		Inflammatorisk tarmsykdom ¹		
Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi	Tørr hud Neglesenglidelse, misfarging av negl, onykoklase, madarose	Inngrodd negl		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer				

MedDRA – organklasser	Svært vanlige (> 1/10)	Vanlige (> 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (> 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (> 1/10 000 til < 1/1 000)	Ikke kjent / kan ikke anslås utifra tilgjengelige data
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Amenoré, hypomenoré, dysmenoré, uregelmessig menstruasjon Kraftige menstruasjons- blødninger			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue				
Undersøkelser		Vektreduksjon			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Infusjonsrelatert reaksjon ¹			

¹ Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor

² Observert etter markedsføring – frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner ble observert hos 3,9 % av pasientene som ble behandlet med teprotumumab, og alle var milde eller moderate i intensitet og forbigående og ble om nødvendig vellykket behandlet med antihistaminer og/eller kortikosteroider. Se pkt. 4.2 og 4.4 for tiltak som skal iverksettes ved infusjonsrelaterte reaksjoner.

Nedsatt hørsel

I kliniske studier inkluderer nedsatt hørsel hørselstap [hypakusi (5,3 %), tinnitus (3,3 %), døvhets (1,3 %), nevrosensorisk hypakusi (1,3 %) og unilateral døvhets (0,7 %), øretrompetdysfunksjon (1,3 %), åpenstående øretrompet (1,3 %), autofoni (1,3 %), hyperakusi (0,7 %) og trommehinnelidelse (0,7 %)]. En pasient (0,7 %) med allerede eksisterende hørselsnedsettelse rapporterte en hendelse med nevrosensorisk hypakusi, noe som førte til seponering av teprotumumab. I tillegg rapporterte én pasient (0,7 %) med allerede eksisterende hørselsnedsettelse en alvorlig hendelse med konduktiv døvhets, noe som også førte til seponering av teprotumumab. For klinisk håndtering av hørselsnedsettelse, se pkt. 4.4.

Hyperglykemi

I kliniske studier var hyperglykemi (5,3 %) og hendelser forbundet med hyperglykemi, inkludert forhøyet blodsukker (3,3 %), diabetes mellitus (2,6 %), svekket glukosetoleranse (1,3 %), forhøyet glykosylert hemoglobin (2,0 %), milde eller moderate i alvorlighetsgrad og ble behandlet etter behov med behandlinger som brukes til glykemisk kontroll. En hendelse med diabetisk ketoacidose (0,7 %) ble rapportert i kliniske studier for en pasient som fikk en enkeltdose av teprotumumab. Tilfeller av hyperosmolær hyperglykemisk tilstand har blitt rapportert etter markedsføring. Hendelser som diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose og hyperosmolær hyperglykemisk tilstand oppsto alle hos pasienter med eksisterende diabetes eller eksisterende prediabetes samt andre komorbiditeter. Pasienter med diabetes eller prediabetes ved baseline kan oppleve økt hyperglykemisk utslag, ettersom insulin- og IGF-1-reseptorer er homologe og deler nedstrøms signalveier. Anbefalinger for håndtering av hyperglykemi er angitt i pkt. 4.4.

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD)

I studien TED01RV opplevde en teprotumumabbehandlet deltaker, som hadde allerede eksisterende IBD, kraftig diaré. Denne alvorlige bivirkningen (0,7 %) førte til at behandlingen ble seponert, se pkt. 4.4.

Alopesi og madarose

I kliniske studier opplevde 13,2 % av pasientene som ble behandlet med teprotumumab, alopesi, og 2,0 % opplevde madarose. De fleste tilfellene var milde. Pasienter kan oppleve vedvarende hårtap etter avsluttet behandling med teprotumumab.

Muskelspasmer

I kliniske studier var muskelspasmer den vanligst rapporterte bivirkningen, som forekom hos 27,6 % av pasientene. Noen av disse hendelsene oppsto mer enn 4 måneder etter siste infusjon og varte i mer enn 3 måneder. De fleste hendelsene var milde, forbigående, selvbegrensende og håndterbare uten behov for avbrudd i behandlingen med teprotumumab.

Onykoklase

I kliniske studier ble det rapportert om onykoklase hos 2,0 % av pasientene, og noen av disse hendelsene varte i mer enn 3 måneder.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent antidot mot overdosering av teprotumumab. Behandlingen består av seponering av legemidlet og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG13

Virkningsmekanisme

Teprotumumabs virkningsmekanisme hos pasienter med EO er ikke fullstendig kartlagt. Teprotumumab binder til IGF-1R og blokkerer aktivering og signalering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til teprotumumab ble vurdert hos 287 pasienter med endokrin oftalmopati i fire randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J og HZNP-TEP-403).

I alle studiene fikk pasientene teprotumumab administrert som en innledende intravenøs infusjon på 10 mg/kg, etterfulgt av 20 mg/kg hver 3. uke i totalt 8 infusjoner.

Pasientene skulle ha normal skjoldbruskkjertelfunksjon eller ha nivåer av tyroksin og fritt trijodtyronin som var mindre enn 50 % over eller under normale grenser. Pasienter med optisk nevropati ble ekskludert.

Pasienter som hadde fått immunsuppressiv behandling (inkludert rituksimab, tocilizumab eller andre ikke-steroidale immunsuppressive midler i løpet av de siste 3 månedene før screening), samt pasienter som hadde brukt orale eller intravenøse steroider i løpet av de siste 4 ukene før screening, fikk ikke delta i studiene. I tillegg ble pasienter som hadde gjennomgått orbital stråling eller annen kirurgisk behandling for endokrin oftalmopati, ekskludert.

Aktiv endokrin oftalmopati

Studiene TED01RV, OPTIC og OPTIC-J inkluderte 225 pasienter 18 år og eldre med aktiv endokrin oftalmopati (111 ble randomisert til teprotumumab og 114 til placebo).

Pasienter med aktiv endokrin oftalmopati hadde en gjennomsnittlig tid etter diagnose av EO på 5,74 måneder, gjennomsnittlig proptose for studieøyet på 22,52 mm og gjennomsnittlig klinisk aktivitetsscore CAS for studieøyet på 5,0.

Studiepopulasjonens demografi og sykdomskarakteristika ved baseline i TED01RV-, OPTIC- og OPTIC-J-studiene var median alder 52,0 år (fra 20 til 79 år), 14,2 % av pasientene var 65 år eller eldre, 72,4 % var kvinner, 76,0 % var ikke-røykere.

Det primære endepunktet i fase II-studien TED01RV var den totale responderraten, definert som prosentandelen av deltakere med ≥ 2 poengs reduksjon i CAS og ≥ 2 mm reduksjon i proptosemåling fra baseline i studieøyet, forutsatt at det ikke er noen tilsvarende forverring (≥ 2 poengs økning i CAS eller ≥ 2 mm økning i proptose i det andre øyet) ved uke 24.

Effektresultatene fra studien TED01RV er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2. Oversikt over effektparametere i studien TED01RV ved uke 24 (ITT-populasjon)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Primært endepunkt				
Samlet responderrate, %	69,0	20,0	48,9 (30,2, 67,6)	< 0,001 ^a
Sekundære endepunkter ^b				
Proptose i studien (mm), LS gjennomsnitt	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38, -1,92)	< 0,001
CAS i studieøyet, LS gjennomsnitt	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17, -0,94)	< 0,001
Endring fra baseline i GO-QoL visuell funksjon, LS-gjennomsnitt	24,31	9,70	14,61 (4,37, 24,84)	0,006

CAS = klinisk aktivitetsscore, KI = konfidensintervall, ITT = intent-to-treat, GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life, LS = minste kvadraters metode

Merk: Resultatene som vises, er resultatene for studieøyet for samlet responderrate og endring fra baseline i proptose.

^a P-verdi ble oppnådd fra en logistisk regresjonsmodell med behandling og røykestatus som kovariat. Oddsratio for teprotumumab over placebo var 8,86 (95 % KI [3,29, 23,83]).

^b For sekundære endepunkter ble analyseresultatene hentet fra en blandet modell for gjentatte målinger (MMRM) med en ustrukturert kovariansmatrise som brukte behandling, røykestatus, baselineverdi, besøk, behandling etter besøk og interaksjon mellom besøk og baselineverdi som faste effekter. En endring fra baseline på null ble imputert ved det første baseline-besøket for pasienter uten vurdering etter baseline.

Merk: For GO-QoL-analysevariabler er en transformert score summen av scorene fra individuelle spørsmål på en skala fra 0 (dårligst helse) til 100 (best helse).

Etter 48 uker uten behandling hadde 14 av 29 proptoserespondere (48,3 %) i teprotumumab-gruppen opprettholdt sin status som respondere, mens 11 av 29 (37,9 %) opplevde tilbakefall. Tilbakefall ble definert som en økning i proptose på ≥ 2 mm fra uke 24 i studieøyet.

Det primære endepunktet i fase III-studiene OPTIC og OPTIC-J var proptoseresponderraten ved uke 24 (definert som andelen pasienter med ≥ 2 mm reduksjon i proptose fra baseline i studieøyet, uten forverring (≥ 2 mm økning) i proptose i det andre øyet).

Effektresultatene fra OPTIC- og OPTIC-J-studiene er oppsummert i henholdsvis tabell 3 og 4.

Tabell 3. Oversikt over effektparametere i studien OPTIC ved uke 24 (ITT-populasjon)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Primært endepunkt				
Proptoseresponderrate, %	82,9	9,5	73,5 (58,9, 88,0)	< 0,001 ^a
Sekundære endepunkter				
Samlet responderrate, %	78,0	7,1	70,8 (55,9, 85,8)	< 0,001 ^a
CAS-responderrate, %	58,5	21,4	36,0 (17,4, 54,7)	< 0,001 ^a
Endring fra baseline i proptose (mm) til og med uke 24, LS-gjennomsnitt	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77, -1,80)	< 0,001 ^b
Diplopiresponderrate, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6, 63,0)	< 0,001 ^a
Endring fra baseline i GO-QoL visuell funksjon, LS-gjennomsnitt	15,40	2,86	12,54 (3,14, 21,94)	0,010 ^b
Endring fra baseline i GO-QoL utseende, LS-gjennomsnitt	18,84	0,37	18,47 (9,95, 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = klinisk aktivitetsscore, KI = konfidensintervall, GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life, ITT = intent-to-treat, LS = minste kvadraters metode

Merk: Resultatene som vises, er resultatene for studieøyet for proptoseresponderrate, samlet responderrate, CAS-responderrate og diplopiresponderrate.

Samlet responderrate = samlet responderrate er definert som ≥ 2 poengs reduksjon i CAS og ≥ 2 mm reduksjon i proptose fra baseline, forutsatt at det ikke var noen tilsvarende forverring (≥ 2 poeng/mm økning) i CAS eller proptose i det andre øyet ved uke 24.

CAS-responderrate = CAS-respondere er definert som en reduksjon til en CAS på 0 eller 1 ved uke 24.

Diplopiresponderrate = diplopirespondere er definert som å oppnå ≥ 1 grads reduksjon i diplopi i studieøyet uten forverring tilsvarende minst én grad i det andre øyet ved uke 24.

^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test stratifisert etter status for tobakksbruk (røyker vs. ikke-røyker).

^b Resultater fra MMRM-analyse (mixed model repeated measurements) med en ustrukturert kovariansmatrise som inkluderer baselineverdi, tobakksbruksstatus, behandlingsgruppe, besøk, besøk etter behandling og besøk etter baselineverdi-interaksjoner. En endring fra baseline på 0 ble imputert ved det første besøket etter baseline for alle pasienter som ikke hadde en verdi etter baseline i det hele tatt.

^c Evaluert kun basert på personer som hadde diplopi ved baseline.

Av 34 proptoserespondere ved uke 24 fikk 10 (29,4 %) tilbakefall i løpet av den 48 uker lange oppfølgingen uten behandling. Blant de 21 som ble vurdert ved uke 72, beholdt 19 (90,5 %) statusen som responderende.

Tabell 4. Oversikt over effektparametere i studien OPTIC-J ved uke 24 (ITT-populasjon)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Primært endepunkt				
Proptoseresponderrate, %	88,9	11,1	77,8 (60,7, 94,8)	< 0,0001 ^a

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Sekundære endepunkter				
Samlet responderrate, %	77,8	3,7	74,1 (56,9, 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS-responderrate, %	59,3	22,2	37,0 (12,5, 61,6)	0,0031 ^a
Endring fra baseline i proptose, LS-gjennomsnitt	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75, -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = klinisk aktivitetsscore, KI = konfidensintervall, ITT = intent-to-treat, LS = minste kvadraters metode

Merk: Resultatene som vises, er resultatene for studieøyet, for proptoseresponderrate, samlet responderrate og CAS-responderrate.

Samlet responderrate = samlet responderrate er definert som ≥ 2 poengs reduksjon i CAS og ≥ 2 mm reduksjon i proptose fra baseline, forutsatt at det ikke var noen tilsvarende forverring (≥ 2 poeng/mm økning) i CAS eller proptose i det andre øyet ved uke 24.

CAS-responderrate = CAS-respondere er definert som en reduksjon til en CAS på 0 eller 1 ved uke 24.

^a p-verdien ble estimert fra Cochran-Mantel-Haenszel-test justert for randomiseringsstratifiseringsfaktoren (status for tobakksbruk).

^b p-verdien er fra blandet modellanalyse med gjentatte målinger med en ustrukturert varians-kovariansmatrise som inkluderer endring fra baselineverdi som den avhengige variabelen og følgende kovariater: baselineverdi, behandlingsgruppe, tobakksbruksstatus, besøk, besøk etter behandling samt besøk etter baseline-verdiinteraksjoner.

Kronisk endokrin oftalmopati

Fase IV-studien (HZNP-TEP-403) inkluderte 62 pasienter med kronisk endokrin oftalmopati (42 ble randomisert til teprotumumab og 20 til placebo). Pasienter med kronisk endokrin oftalmopati hadde en gjennomsnittlig tid siden diagnosen EO på 5,18 år, gjennomsnittlig proptose for studieøyet på 24,40 mm og gjennomsnittlig CAS for studieøyet på 0,4. Studiepopulasjonens demografi og sykdomskarakteristika var median alder 49 år (variasjon: 18 til 75), 85,5 % pasienter under 65 år, 14,5 % pasienter 65 år eller eldre, 80,6 % kvinner og 87,1 % ikke-røykere.

Det primære endepunktet i studien HZNP-TEP-403 var den gjennomsnittlige endringen i proptose i studieøyet fra baseline ved uke 24. Det første sekundære endepunktet var proptoseresponderraten, definert som prosentandelen av deltakere med ≥ 2 mm reduksjon fra baseline i proptose i studieøyet, uten forverring (≥ 2 mm økning) av proptose i det andre øyet ved uke 24.

Effektresultatene fra studien HZNP-TEP-403 er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5. Oversikt over effektparametere i studien HZNP-TEP-403 ved uke 24 (intent-to-treat-populasjon)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Primært endepunkt				
Endring fra baseline i proptose ved uke 24, LS-gjennomsnitt	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28, -0,69)	0,0004 ^a
Sekundært endepunkt				
Proptoseresponderrate, %	61,9	25,0	36,9 (5,4, 59,2)	0,0134 ^b
Endring fra baseline i GO-QoL visuell funksjon, LS-gjennomsnitt	8,73	2,41	6,31 (0,57, 12,06)	0,0318 ^a

KI = konfidensintervall, GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life, LS = minste kvadraters metode

Merk: Når det gjelder responderrater, ble en deltaker som ikke svarte på evalueringen i uke 24, regnet som ikke-responderende.

Merk: Resultatene som vises, er for studieøyet for endring fra baseline i proptose ved uke 24 og proptoseresponderfrekvens.

^a p-verdien er fra blandet modellanalyse med gjentatte målinger med en ustrukturert varians-kovariansmatrise som inkluderer endring fra baselineverdi som den avhengige variabelen og følgende kovariater: baselineverdi, behandlingsgruppe, besøk, besøk etter behandling samt besøk etter baseline-verdiinteraksjoner.

^b p-verdien er fra Fishers eksakte test. Placebo var referansegruppen for analysen.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TEPEZZA i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved endokrin oftalmopati (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Immunogenitet

I en randomisert placebokontrollert studie (OPTIC) der teprotumumab ble administrert intravenøst over en 24-ukers periode til deltakere med aktiv EO, testet 4,9 % (2 av 41) av deltakerne positivt for bindende antistoffer mot legemidlet ved besøkene etter baseline. ADA hadde ingen tydelig innvirkning på effekt, sikkerhet eller farmakokinetikk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til teprotumumab ble beskrevet ved hjelp av en to-kompartiment, populasjonsfarmakokinetisk (PK) modell. Basert på data fra 10 friske forsøkspersoner (dose på 1 500 mg) intravenøs enkeltdose og 176 pasienter med EO (første infusjon på 10 mg/kg etterfulgt av 7 gjentatte doser på 20 mg/kg én gang hver 3. uke) følger teprotumumab doseproporsjonal farmakokinetikk. Etter det anbefalte doseringsregimet (første infusjon på 10 mg/kg etterfulgt av 7 gjentatte doser på 20 mg/kg én gang hver 3. uke) var gjennomsnittsestimatene ($\pm$ SD) for AUC_{ss} , topp $C_{maks,ss}$ og bunn $C_{min,ss}$ konsentrasjoner av teprotumumab henholdsvis 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ time/ml, 675 ($\pm$ 147) mikrog/ml og 159 ($\pm$ 38) mikrog/ml.

Distribusjon

Etter det anbefalte doseringsregimet for teprotumumab var det estimerte farmakokinetiske gjennomsnitt ($\pm$ SD) for distribusjonsvolumet av teprotumumab i populasjonen 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Biotransformasjon

Metabolismen av teprotumumab er ikke fullstendig karakterisert. Det forventes imidlertid at teprotumumab metaboliseres via proteolyse.

Eliminasjon

Etter det anbefalte doseringsregimet for teprotumumab var populasjonens farmakokinetiske estimerte gjennomsnitt ($\pm$ SD) for clearance av teprotumumab 0,27 ($\pm$ 0,07) l/dag og for eliminasjonshalveringstiden 22 ($\pm$ 4) dager.

Spesielle populasjoner

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til teprotumumab ble observert etter administrering av teprotumumab basert på pasientens alder (18-80 år), kjønn, etnisitet, nyrefunksjon, bilirubinnivåer, aspartataminotransferase (ASAT)-nivåer eller alaninaminotransferase (ALAT)-nivåer. Ingen dosejusteringer anses som nødvendige for pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med gjentatte doser hos cynomolgus-aper forekom ikke-skadelig, reversibel tymusatrofi, redusert alkalisk fosfatase i serum og lavere kroppsvektøkning hos dyr ved eksponering som tilsvarer eksponeringen hos mennesker ved den foreslåtte kliniske dosen.

Kreftfremkallende og mutagene egenskaper

Kreftfremkallende eller mutagent potensial av teprotumumab ble ikke evaluert.

Fertilitet

Ingen reproduksjonsorgantoksitet hos hann- eller hunndyr eller histopatologiske funn ble observert i toksisitetsstudier med gjentatte doser hos cynomolgus-aper.

Embryoføtal toksisitet

I en embryoføtal utviklingsstudie ble sju drektige cynomolgusaper dosert intravenøst med ett dosenivå av teprotumumab (8,3 ganger den maksimale anbefalte humane dosen basert på AUC) én gang ukentlig fra svangerskapsdag 20 til slutten av svangerskapet. Forekomsten av abort var høyere i den teprotumumabbehandlede gruppen (2 av 7 fostre, 28,6 %) sammenlignet med kontrollgruppen (1/6, 16,7 %). Teprotumumab forårsaket redusert fostervekst under svangerskapet, redusert fosterstørrelse og -vekt ved keisersnitt, redusert vekt og størrelse på placenta og redusert fostervannsvolum. Det ble observert flere ytre og skjelettmessige abnormiteter hos alle eksponerte fostre, inkludert misdannet kranium, tettsittende øyne, mikrognati, spiss og smal nese samt forbeningsavvik i hodeskalle, sternebrae, karpalknokler, tarsalknokler og tenner. Testdosen var nivået for ingen observert negativ effekt hos mor.

Basert på virkningsmekanismen til teprotumumab, som er hemming av IGF-1R-signalering, kan eksponering for teprotumumab forårsake skade på fosteret.

Toksisitet hos juvenile dyr

Hos unge (11-14 måneder gamle) cynomolgus-aper resulterte behandling med teprotumumab i 13 uker i redusert benmasse (benmineralinnhold og -tetthet), smalere knokler med tynnere kortekser, noe som tilskrives redusert periostal ekspansjon, og redusert kroppsvektøkning med visse tegn på reversibilitet etter 13 ukers restitusjon. Disse funnene oppsto ved eksponeringer som ligner eksponeringen hos voksne mennesker ved den foreslåtte kliniske dosen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 20 (E432)
Trehalosedihydrat

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Lyofilisert pulver i uåpnet hetteglass

3 år

Rekonstituert og fortynnet infusjonsoppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset er påvist i opptil 4 timer ved romtemperatur (20 °C-25 °C) eller opptil 48 timer ved 2 °C til 8 °C.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den fortynnede oppløsningen i infusjonsposen er påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C etterfulgt av 24 timer ved romtemperatur (20 °C-25 °C).

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Hvis den fortynnede oppløsningen har stått i kjøleskap før administrering, skal den bringes til romtemperatur før infusjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass av klart glass type I, med en grå propp (flurotec-belagt klorbutyl) og en aluminiumsforsegling med en matt rød flippkork av polypropylen.

Hver kartong inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

TEPEZZA skal tilberedes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen.

Etter rekonstituering er teprotumumab en nesten fargeløs eller svakt brun, klar til opaliserende oppløsning som er fri for fremmedpartikler. Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres for partikler og misfarging før administrering. Hetteglasset skal kasseres hvis det er partikler til stede eller det observeres misfarging. Se pkt. 6.3 for stabilitet etter rekonstituering.

Tilberedning av legemidlet før administrering

Trinn 1: Beregn dosen (mg) og bestem antall hetteglass som trengs for en dose på 10 eller 20 mg/kg, basert på pasientens vekt. Hvert hetteglass inneholder 500 mg teprotumumab.

Trinn 2: Rekonstituer hvert hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker ved bruk av egnet aseptisk teknikk. Pass på at strømmen av fortynningsmiddel ikke rettes mot det frysetørkede pulveret, som har et kakeliggende utseende. Ikke rist, men virvle løsningen forsiktig ved å rotere hetteglasset til det frysetørkede pulveret er oppløst. Den rekonstituerte oppløsningen har et totalt volum på 10,5 ml. Ta ut 10,5 ml av den rekonstituerte oppløsningen for å få 500 mg. Etter rekonstituering er den endelige konsentrasjonen 47,6 mg/ml.

Trinn 3: Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, før infusjon. For å tilberede den fortynnete oppløsningen brukes 100 ml infusjonsposer til en dose under 1 800 mg, og 250 ml infusjonsposer for en dose lik eller større enn 1 800 mg. For å opprettholde et konstant volum i infusjonsposen skal en steril sprøyte og kanyle brukes til å fjerne det beregnede volumet som tilsvarer mengden av den rekonstituerte oppløsningen som skal fylles i infusjonsposen. Volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning som trekkes opp, må kasseres.

Trinn 4: Trekk opp det nødvendige volumet fra det eller de rekonstituerte hetteglassene basert på pasientens vekt (i kg), og overfør det til en intravenøs pose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Bland den fortynnete oppløsningen ved å vende den forsiktig opp ned. Skal ikke ristes. Hvis den fortynnete oppløsningen har stått i kjøleskap før administrering, skal den bringes til romtemperatur før infusjon. Det skal utvises forsiktighet for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Det er ikke observert noen uforlikelighet mellom teprotumumab og polyetylen- (PE), polyvinylklorid- (PVC), polyuretan- (PUR) eller polyolefin- (PO)-poser og intravenøse administrasjonssett.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1941/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Danmark

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før TEPEZZA tas i bruk i hver medlemsstat, må innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med den nasjonale kompetente myndigheten om innholdet i og formatet på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og alle andre aspekter ved programmet.

Opplæringsprogrammet omfatter:

- Informasjon til helsepersonell om risikoen for hørselsskader og embryoføtal toksisitet.
- Informasjon til pasienter om risikoen for hørselsskader og embryoføtal toksisitet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell som er involvert i behandling av pasienter som skal behandles med TEPEZZA, har tilgang til følgende opplæringspakke i hver medlemsstat der TEPEZZA markedsføres:

- Opplæringsmateriell for helsepersonell
- Informasjonspakke for pasienter

Opplæringsmateriell for helsepersonell:

- Preparatomtalen
- Veiledning for helsepersonell

• Veiledning for helsepersonell

- Hva som er kjent om sikkerheten til TEPEZZA når det gjelder hørselshemming og embryoføtal toksisitet.
- Håndtering av tidlige tegn og symptomer på nedsatt hørsel.
- Før det tas en beslutning om behandling med TEPEZZA, skal legen diskutere følgende med pasienten:
 - At TEPEZZA kan forårsake nedsatt hørsel, og detaljer om tegn og symptomer man skal se etter.
 - Behov for å følge med på eventuell hørselsnedsettelse og egnet behandling.
 - Pasienten skal oppsøke lege så snart som mulig ved endringer i hørsel.
 - TEPEZZA kan forårsake skade på det ufødte fosteret.
 - Pasienter som vurderer behandling med TEPEZZA, bør informere legen hvis de er gravide.
 - Viktigheten av å bruke egnet prevensjon under behandling med TEPEZZA.
 - Pasienter som behandles med TEPEZZA, skal straks informere legen hvis de blir gravide.
 - Helsepersonell leverer ut pasientveiledningen og pakningsvedlegget til pasienten.

Pasientinformasjonspakken:

- Pakningsvedlegg
- Pasientveiledning

- **Pasientveiledning:**

- Beskrivelse av risikoen for nedsatt hørsel og de viktigste tegnene og symptomene.
- Beskrivelse av hva som må gjøres hvis tegn og symptomer på nedsatt hørsel oppstår.
- Informasjon om legens vurdering av hørselen før, under og etter behandling med TEPEZZA.
- Instruksjoner om å oppsøke lege ved hørselsproblemer eller forverring av eksisterende hørselsproblemer.
- Informasjon om risikoen for skade på et ufødt barn.
- Instruksjoner om å informere legen hvis pasienten er gravid før oppstart av behandling med TEPEZZA.
- Instruksjoner om egnet prevensjon under behandling med TEPEZZA.
- Instruksjoner om å varsle legen umiddelbart dersom pasienten blir gravid mens hun tar TEPEZZA.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TEPEZZA 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
teprotumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 500 mg teprotumumab.
Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 47,6 mg/ml teprotumumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 20 (E432), trehalosedihydrat. Se
pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1941/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TEPEZZA 500 mg pulver til konsentrat
teprotumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 500 mg teprotumumab.
Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 47,6 mg/ml teprotumumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 20 (E432), trehalosedihydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

i.v. etter rekonstituering og fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Les pakningsvedlegget for holdbarhet for det fortynnede legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1941/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TEPEZZA 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning teprotumumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TEPEZZA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får TEPEZZA
3. Hvordan TEPEZZA gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TEPEZZA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TEPEZZA er og hva det brukes mot

TEPEZZA inneholder teprotumumab, en type protein (monoklonalt antistoff).

Dette legemidlet brukes hos voksne for å behandle moderat til alvorlig endokrin oftalmopati (EO).

EO er en autoimmun tilstand der immunforsvaret (kroppens naturlige forsvar) angriper musklene og fett rundt øynene. Et protein som kalles IGF-1R, finnes i musklene og fett rundt øynene. Hos personer med EO aktiverer immunsystemet IGF-1R, som forårsaker betennelse og hevelse, noe som kan skyve øynene fremover og få dem til å bule ut. Det kan også føre til dobbeltsyn, og i alvorlige tilfeller kan det føre til permanent synsskade.

Virkestoffet i TEPEZZA, teprotumumab, blokkerer IGF-1R-proteinet, som hindrer immunforsvaret i å angripe muskel- og fettvevet rundt øynene. Dette bidrar til å redusere hevelser, lette trykket rundt øynene og forbedre symptomer på sykdom.

2. Hva du må vite før du får Tepezza

Bruk ikke TEPEZZA

- dersom du er allergisk overfor teprotumumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid (se avsnittet «Graviditet, amming og prevensjon»).

Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller sykepleier før du får TEPEZZA.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker TEPEZZA dersom du:

- tidligere har hatt hørselsproblemer, eller hvis du bruker høreapparat
- er følsom for høye lyder
- har diabetes eller prediabetes
- har inflammatorisk tarmsykdom
- er gravid eller planlegger å få barn
- røyker
- noen gang har hatt høyt blodtrykk

Du bør slutte å røyke før du starter behandlingen, og det kan være nødvendig at legen din måler blodtrykket ditt før og under behandlingen.

Legen vil redegjøre for fordelene og risikoene ved TEPEZZA og gi deg en pasientveiledning for å hjelpe deg med å forstå risikoen for å utvikle hørselsproblemer og behovet for sikker prevensjon under behandlingen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Du vil bli overvåket under infusjonen og i 90 minutter etterpå for å kontrollere om du får en reaksjon på infusjonen. Snakk med lege eller sykepleier hvis du får symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon, spesielt hvis dette oppstår etter overvåkingsperioden. Symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner er oppført under «Mulige bivirkninger» i avsnitt 4.

Høyt blodsukker (hyperglykemi)

TEPEZZA kan føre til en økning i blodsukkernivået, spesielt hvis du allerede har diabetes eller prediabetes (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Legen eller sykepleieren vil kontrollere blodsukkernivået ditt før du starter behandlingen, under behandlingen og i opptil 6 måneder etter at du er ferdig med behandlingen. Hvis blodsukkeret ditt ikke er godt kontrollert med din nåværende diabetesmedisinering, må du snakke med legen. Det er viktig å sørge for at blodsukkeret ditt er riktig regulert før du starter behandling med TEPEZZA.

Hørselsproblemer

TEPEZZA kan forårsake hørselsproblemer, inkludert alvorlig hørselsnedsettelse, som kan være permanent. Symptomer på hørselsproblemer er listet opp under «Mulige bivirkninger» i avsnitt 4. Hvis du allerede har hørselsproblemer, kan symptomene dine bli verre under eller etter behandling. Kontakt legen så snart som mulig dersom du merker endringer i hørselen din på noe tidspunkt.

Du bør unngå høye lyder under behandlingen. Hørselen din vil bli kontrollert med en hørselstest før behandlingen starter, under og etter avsluttet behandling.

Legen vil avgjøre om det er behov for ytterligere hørselstester, og vil kontrollere hørselen din i 6 måneder etter at behandlingen er fullført. Hvis du opplever hørselstap som krever medisinsk behandling, påvirker evnen til å utføre dagligdagse gjøremål eller blir verre, kan legen avbryte behandlingen med TEPEZZA.

Inflammatorisk tarmsykdom

TEPEZZA kan forverre eksisterende inflammatorisk tarmsykdom (IBD); betennelse i tykktarmen og endetarmen, inkludert ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Hvis du merker tegn på oppblussing av IBD under behandlingen (se avsnitt 4), må du si fra til legen eller søke medisinsk hjelp så snart som mulig.

Barn og ungdom

TEPEZZA anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år. Sikkerheten og fordelene for dette legemidlet har ikke blitt fastslått hos disse pasientpopulasjonene.

Andre legemidler og TEPEZZA

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Det er viktig at du snakker med lege dersom du tar legemidler som kan påvirke hørselen din, for eksempel:

- bestemte antibiotika (f.eks. aminoglykosider eller vankomycin)
- platinaholdige legemidler som brukes til å behandle kreft
- vanddrivende tabletter (slyngediuretika) som brukes til å fjerne overflødig væske

Bruk av disse sammen med TEPEZZA kan øke risikoen for hørselsproblemer.

Graviditet, amming og prevensjon

Graviditet

Snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du er gravid. TEPEZZA kan skade det ufødte barnet.

Prevensjonsmidler

Hvis du kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du behandles med TEPEZZA og i minst 6 måneder etter siste behandling.

Amming

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ammer. Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk, og risikoen for spedbarn som ammes, er ukjent. Dersom du planlegger å amme, spør lege eller sykepleier om råd før du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Mens du behandles med TEPEZZA, kan du oppleve tretthet (fatigue) eller hodepine. Dette kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du har disse symptomene.

TEPEZZA inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 1,05 mg polysorbat 20 i hvert 10,5 ml-volum. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan TEPEZZA gis

Dette legemidlet gis på en helseinstitusjon under oppsyn av helsepersonell.

Du vil få åtte infusjoner som gis én gang hver tredje uke. Dosen av TEPEZZA avhenger av kroppsvekten din.

En lege eller sykepleier vil gi deg dette legemidlet som en intravenøs infusjon (drypp i en vene). Legen din vil avgjøre hvor lang infusjonstiden skal være.

Dersom du får for mye av TEPEZZA

TEPEZZA gis til deg av helsepersonell, og det er usannsynlig at du vil få for mye. Hvis dette skjer, vil legen din overvåke deg for tegn eller symptomer på bivirkninger, og behandle disse symptomene om nødvendig.

Dersom du har glemt å ta TEPEZZA

Hvis du har glemt å ta en dose, må du kontakte legen umiddelbart for å få råd og avtale en ny time for å få TEPEZZA. Legen din vil avgjøre når du skal få neste dose.

Dersom du avbryter behandling med TEPEZZA

Ikke avbryt behandling med TEPEZZA med mindre du har snakket med legen din om dette.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer under eller etter infusjonen:

Infusjonsrelaterte reaksjoner (vanlige, kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Du kan oppleve symptomer som:

- pustevansker eller brystmerter
- rødhet eller rødme i huden eller utslett
- frysninger eller skjelving
- følelsen av å være syk
- ørhet
- rask hjerterytme
- tap av bevissthet

Kontakt lege eller oppsøk nærmeste akuttmottak umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer:

Svært høyt blodsukker (hyperglykemi)

TEPEZZA kan forårsake ukontrollert høyt blodsukker, spesielt hvis du allerede har diabetes eller prediabetes. Snakk med lege, sykepleier eller oppsøk nærmeste akuttmottak umiddelbart dersom du opplever tegn på svært høyt blodsukker, inkludert:

- diabetisk ketoacidose (sjeldne, kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) – en potensielt livstruende tilstand hos personer med diabetes der mangel på insulin fører til en økning i blodsukkernivået og ketoner. Tidlige symptomer er blant annet at man føler seg svært tørst og urinerer oftere enn vanlig. Du kan oppleve andre symptomer som kvalme, oppkast, følelse av tretthet eller forvirring, magesmerter, raskere eller dypere åndedrett og fruktaktig lukt av ånden.
- hyperosmolær hyperglykemisk tilstand (ikke kjent, frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) – en alvorlig tilstand som oppstår når blodsukkeret blir ekstremt høyt over flere dager eller uker, noe som fører til alvorlig dehydrering og forvirring

Kontakt lege så snart som mulig hvis du opplever noen av de følgende symptomene:

Hørselsproblemer

Du kan oppleve symptomer som f.eks.:

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- følelse av tette ører eller trykk i øret (ubehag i øret)
- delvis eller totalt tap av hørsel
- ringe- eller summelyd i ørene (tinnitus)
- du hører din egen stemme høyere enn normalt
- dempet hørsel

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- skade på trommehinnen
- økt følsomhet for bestemte lyder

Forverring av inflammatorisk tarmsykdom (sjeldne, kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Symptomene kan omfatte et økt antall løse avføringer med magesmerter eller kramper, eller blod i avføringen.

Se også avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler» for mer informasjon.

Andre bivirkninger:

De fleste av de følgende bivirkningene er milde til moderate.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- muskelkramper
- diaré
- hårtap
- følelse av ekstrem tretthet eller mangel på energi
- kvalmefølelse
- hodepine

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- tørr hud
- endring i smakssansen
- covid-19
- høyt blodsukker
- vekttap
- diabetes mellitus
- negler som sprekker, brekker eller løsner fra neglesengen
- tap av øyenbryn eller øyevipper
- prediabetes
- misfarging av negler
- uteblivelse av én eller flere menstruasjoner
- uregelmessige menstruasjoner
- kraftige menstruasjoner
- lettere menstruasjoner
- smerter eller kramper under menstruasjonen

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- inngrodd negl

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TEPEZZA

TEPEZZA vil bli oppbevart av helsepersonell på sykehuset eller klinikken.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteresken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TEPEZZA

- Virkestoff er teprotumumab.
- Hvert hetteglass inneholder 500 mg teprotumumab.

Andre innholdsstoffer er histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 20 (E432) og trehalosedihydrat. Se avsnitt 2 «TEPEZZA inneholder polysorbat».

Hvordan TEPEZZA ser ut og innholdet i pakningen

TEPEZZA er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som leveres i et hetteglass med gummipropp som inneholder 500 mg teprotumumab. Pulveret er et hvitt til off-white pulver som leveres i et hetteglass med én dose. Hver pakning inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Tilvirker

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road,

Dun Laoghaire

Dublin

A96 F2A8

Irland

Tilvirker
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Амген 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 Vilnius 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 Vilnius 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dosering og administrasjonsmåte

TEPEZZA skal tilberedes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen.

Tilberedning av legemidlet før administrering

Trinn 1: Beregn dosen (mg) og bestem antall hetteglass som trengs for en dose på 10 eller 20 mg/kg, basert på pasientens vekt. Hvert hetteglass med TEPEZZA inneholder 500 mg teprotumumab.

Trinn 2: Rekonstituer hvert hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker ved bruk av egnet aseptisk teknikk. Pass på at strømmen av fortynningsmiddel ikke rettes mot det frysetørkede pulveret, som har et kakelignende utseende. Ikke rist, men virvle løsningen forsiktig ved å rotere hetteglasset til det frysetørkede pulveret er oppløst. Den rekonstituerte oppløsningen har et totalt volum på 10,5 ml. Ta ut 10,5 ml av den rekonstituerte oppløsningen for å få 500 mg. Etter rekonstituering er den endelige konsentrasjonen 47,6 mg/ml.

Trinn 3: Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, før infusjon. For å tilberede den fortynnete oppløsningen skal det brukes 100 ml infusjonsposer for en dose mindre enn 1 800 mg, og 250 ml infusjonsposer for en dose lik eller større enn 1 800 mg. For å opprettholde et konstant volum i infusjonsposen skal det brukes en steril sprøyte og kanyler for å fjerne det volumet som tilsvarer mengden av den rekonstituerte oppløsningen som skal fylles i infusjonsposen. Volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning som trekkes opp, må kasseres.

Trinn 4: Trekk opp det nødvendige volumet fra det eller de rekonstituerte hetteglassene basert på pasientens vekt (i kg), og overfør det til en intravenøs pose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml

(0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Bland den fortynnede oppløsningen ved å vende den forsiktig opp ned. Skal ikke ristes. Hvis den fortynnede oppløsningen har stått i kjøleskap før administrering, skal den bringes til romtemperatur før infusjon. Det skal utvises forsiktighet for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen.

Det er ikke observert noen uforlikelighet mellom teprotumumab og polyetylen- (PE), polyvinylklorid- (PVC), polyuretan- (PUR) eller polyolefin- (PO)-poser og intravenøse administrasjonssett.

Utseende ved rekonstituering

Etter rekonstituering er TEPEZZA en nesten fargeløs eller svakt brun, klar til opaliserende oppløsning som er fri for fremmedpartikler. Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres for partikler og misfarging før administrering. Kasser oppløsningen hvis det finnes partikler eller det observeres misfarging.

Oppbevaring av rekonstituert og fortynnet infusjonsvæske

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset er påvist i opptil 4 timer ved romtemperatur (20 °C-25 °C) eller opptil 48 timer ved 2 °C til 8 °C.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den fortynnede oppløsningen i infusjonsposen er påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C etterfulgt av 24 timer ved romtemperatur (20 °C-25 °C).

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Hvis den fortynnede oppløsningen har stått i kjøleskap før administrering, skal den bringes til romtemperatur før infusjon.

Administrasjonsmåte

- Dette legemidlet må administreres som en intravenøs infusjon. Det må ikke administreres som en intravenøs push eller bolus.
- Før infusjon:
 - Pulveret må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker.
 - Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.
- TEPEZZA må ikke administreres sammen med andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.
- For de 2 første infusjonene må den fortynnede oppløsningen administreres intravenøst over minst 90 minutter. Hvis det tolereres godt, kan minimumstiden for påfølgende infusjoner reduseres til 60 minutter.
- Hvis infusjonen på 60 minutter ikke tolereres godt, skal minimumstiden for påfølgende infusjoner fortsatt være 90 minutter, infusjonshastigheten skal reduseres, og premedisinering anbefales for påfølgende infusjoner.

Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.