

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TEPEZZA 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 500 mg teprotumumab. Teprotumumab är en fullt human monoklonal IgG1-antikropp som produceras i kinesisk hamsters äggstocksceller med rekombinant DNA-teknik.

Den beredda lösningen innehåller 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) teprotumumab.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 1,05 mg polysorbat 20 per 10,5 ml beredd volym.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat)

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TEPEZZA är indicerat för behandling av vuxna med medelsvår till svår endokrin oftalmopati (tyroidea-associerad oftalmopati, TAO).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med läkemedlet måste sättas in och övervakas av en läkare som har erfarenhet av att diagnostisera och behandla endokrin oftalmopati (tyroidea-associerad oftalmopati, TAO). Det ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal under överinseende av en läkare med tillgång till lämpligt medicinskt stöd för att behandla infusionsrelaterade reaktioner.

Dosering

Doseringen baseras på patientens faktiska kroppsvikt. Den rekommenderade dosen är 10 mg/kg kroppsvikt för den initiala dosen följt av 20 mg/kg kroppsvikt för 7 ytterligare doser som ges en gång var tredje vecka som en intravenös infusion.

Vid de första 2 infusionerna administreras den spädda lösningen som en intravenös infusion under minst 90 minuter. Om de tolereras väl kan tredje till åttonde infusionen administreras under 60 minuter var tredje vecka (se Administreringsätt). Kliniskt svar förväntas med 8 behandlingsdoser. Om inte svar erhålls med den regimen ska inga ytterligare doser administreras.

Rekommenderad premedicinering

För patienter som får omedelbara överkänslighetsreaktioner eller infusionsrelaterade reaktioner under de två första infusionerna av teprotumumab rekommenderas premedicinering med antihistamin, antipyretikum, kortikosteroid och/eller administrering av alla efterföljande infusioner med en lägre infusionshastighet (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering anses vara nödvändig för patienter som är över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion förväntas i allmänhet inte ha någon signifikant inverkan på monoklonala antikroppars farmakokinetik. Därför anses ingen dosjustering vara nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion förväntas i allmänhet inte ha någon signifikant inverkan på monoklonala antikroppars farmakokinetik. Därför anses ingen dosjustering vara nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Teprotumumab ska inte ges till barn under tiden från födsel till tonår innan barnet vuxit färdigt på grund av säkerhetsproblem relaterade till möjlig minskning av benmassa och minskad kroppsviktökning (se avsnitt 5.3).

Säkerhet och effekt för teprotumumab för ungdomar under 18 år vars tillväxt är klar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

- Detta läkemedel måste administreras som en intravenös infusion. Det får inte administreras som en intravenös push eller bolus.
- Före infusion:
 - pulvret måste beredas med vatten för injektionsvätskor.
 - Den beredda lösningen måste spädas ytterligare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.
- TEPEZZA får inte administreras samtidigt med andra läkemedel genom samma infusions slang.
- Vid de första 2 infusionerna måste den spädda lösningen administreras intravenöst under minst 90 minuter. Om det tolereras väl kan minimitiden för efterföljande infusioner minskas till 60 minuter.
- Om 60-minutersinfusionen inte tolereras väl ska minimitiden för efterföljande infusioner vara 90 minuter, dvs. infusionshastigheten ska minskas, och premedicinering rekommenderas för efterföljande infusioner.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infusionsrelaterade reaktioner

Teprotumumab kan orsaka infusionsreaktioner. Infusionsreaktioner har rapporterats hos cirka 4 % av patienterna som behandlats med teprotumumab (se avsnitt 4.8).

Infusionsreaktioner kan inträffa under någon av infusionerna eller inom 90 minuter efter en infusion. Patienterna ska övervakas noggrant under infusionen och i 90 minuter efter att infusionen har slutförts.

Efter övervakningsperioden ska patienterna rådask att kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om symtom på infusionsrelaterade reaktioner, inklusive tillfällig hypertoni, värmekänsla, takykardi, dyspné, huvudvärk, buksmärta, muskelsmärta, hjärklappning, utslag, haptiska hallucinationer, sömnparalys, nästäppa, nässelutslag eller diarré, uppstår.

Beroende på hur allvarlig den infusionsrelaterade reaktionen är ska infusionen pausas eller avbrytas, och lämplig medicinsk behandling sättas in. Patienter som får en infusionsreaktion ska man överväga att premedicinera med antihistamin, antipyretikum, kortikosteroid och/eller administrera alla efterföljande infusioner med en lägre infusionshastighet.

Hörselnedsättning

Teprotumumab kan orsaka allvarlig hörselnedsättning inklusive hörselbortfall, som i vissa fall kan bli bestående. Händelser som associeras med hörselnedsättning inklusive hörselbortfall (rapporterat som dövhet, neurosensorisk hypoakusi, ensidig dövhet, dysfunktion i örontrumpeten, tuba aperta, hyperakusi, hypoakusi, autofoni och tinnitus och skada på trumhinnan) har observerats i kliniska prövningar (13,8 %) och efter godkännandet för försäljning för teprotumumab (se avsnitt 4.8).

Patienter ska rådask att omedelbart rapportera symtom på förändrad hörsel till hälso- och sjukvårdspersonal.

För patienter med redan existerande hörselnedsättning kan förvärring av symtomen på hörselnedsättning uppstå under eller efter avslutad behandling med teprotumumab. Nyttan kontra risken med behandling ska övervägas för dessa patienter.

Patientens hörsel ska bedömas med audiometri innan behandlingen påbörjas (första infusionen), under behandlingen (kring den tredje eller fjärde infusionen) och efter avslutad behandling med teprotumumab. Om en patient får subjektiva hörselförändringar under behandlingen rekommenderas ytterligare audiometriska bedömningar vid behov. Det rekommenderas att övervaka hörselförändringar hos alla patienter i 6 månader efter avslutad behandling. Långvarig uppföljning kan behövas för patienter som får hörselförändringar, efter den behandlande läkarens bedömning.

Det bör starkt övervägas att sätta ut teprotumumab för patienter som fått hörselbortfall som kräver intervention, begränsar deras förmåga till att ta hand om sig själva, eller anses vara uttalad.

Samtidiga behandlingar

Försiktighet krävs vid samadministrering av teprotumumab till patienter som får samtidig behandling som man vet kan orsaka ototoxicitet (t.ex. aminoglykosider, vankomycin, platinainnehållande kemoterapeutiska läkemedel och loopdiuretika) på grund av den potentiella risken för additiva effekter på hörselnedsättningen.

Ingen interaktion har identifierats mellan teprotumumab och läkemedel som man vet kan orsaka muskelspasmer (t.ex. antityreoidealäkemedel, fluorokinoloner och statiner) (se avsnitt 4.5).

Hyperglykemi

Hyperglykemi kan uppstå hos patienter som behandlas med teprotumumab. Händelser som förknippas med hyperglykemi innefattar förhöjt blodsocker, diabetes mellitus, nedsatt glukostolerans och ökad nivå av glykerat hemoglobin. I dubbelblinda kliniska prövningar av patienter med endokrin oftalmopati fick 13,2 % av patienterna (av vilka 80 % hade redan existerande prediabetes eller redan existerande diabetes mellitus) hyperglykemi eller händelser som förknippas med hyperglykemi. En patient fick diabetesketoacidosis. Efter godkännandet för försäljning har fall av hyperglykemiskt hyperosmolärt tillstånd även observerats hos patienter med prediabetes och diabetes (se avsnitt 4.8).

Hyperglykemi och relaterade händelser ska vid behov behandlas med läkemedel för glykemisk kontroll. Patienter måste kontrolleras avseende förhöjt blodsocker och symtom på hyperglykemi före infusion, och övervakas under behandlingen med teprotumumab. Patienter med hyperglykemi eller redan existerande diabetes måste vara under lämplig glykemisk kontroll innan och medan de får teprotumumab (se avsnitt 4.8). Blodsockermätning rekommenderas i 6 månader efter att behandlingen med teprotumumab har avslutats.

Försämring av redan existerande inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Teprotumumab kan orsaka en försämring av redan existerande inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). Patienter med IBD ska övervakas avseende sjukdomsskov. Om IBD-försämring misstänks ska utsättning av behandlingen övervägas. Patienter med redan existerande inflammatorisk tarmsjukdom uteslöts från kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Användning av preventivmedel

Fertila kvinnor skall använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med teprotumumab och i minst 6 månader efter den sista administreringen av läkemedlet (se avsnitt 4.6).

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter ska rådas att sluta röka och att undvika högintensiva ljud under behandlingen med teprotumumab. Dessutom ska blodtrycket mätas på lämpligt sätt före och under behandlingen med teprotumumab.

Utbildningsmaterial

Alla läkare som avser att skriva ut TEPEZZA måste se till att ha fått och läst utbildningsmaterialet till hälso- och sjukvårdspersonal. Läkare måste diskutera fördelarna och riskerna med detta läkemedel med patienten, och ge patienten patientvägledningen. Patienter ska instrueras att omedelbart uppsöka vård om de får tecken eller symtom på hörselnedsättning under behandlingen. Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen, och ska omedelbart kontakta sin behandlande läkare om de blir gravida.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 1,05 mg polysorbat 20 per 10,5 ml beredd volym. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Eftersom teprotumumab elimineras från cirkulationen genom proteolytisk katabolism förväntas inga metabola interaktioner med andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/användning av preventivmedel

Fertila kvinnor skall använda en effektiv preventivmetod (metoder som resulterar i en graviditetsfrekvens på mindre än 1 %) innan teprotumumab sätts in, under behandlingen och i 6 månader efter den sista administreringen av läkemedlet.

Graviditet

Det saknas adekvata data om användningen av teprotumumab hos gravida kvinnor.

Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Baserat på verkningsmekanismen som hämmar insulinliknande tillväxtfaktor 1-receptorn (IGF-1R) och de teratogena effekter som har observerats i utvecklingsstudier på djur kan teprotumumab orsaka medfödda missbildningar såsom fördröjd fostertillväxt och utvecklingsavvikelser när det administreras under graviditet (se avsnitt 5.3). TEPEZZA är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Om en patient blir gravid under behandlingen med TEPEZZA ska behandlingen avbrytas och patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om teprotumumab utsöndras i bröstmjolk. Teprotumumab inducerade utvecklingstoxicitet hos djur (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd ska teprotumumab därför inte användas under amning.

Fertilitet

Studier för att utvärdera effekten av teprotumumab på fertiliteten hos människor har inte utförts. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på fertilitet (se avsnitt 5.3). Bland kvinnliga deltagare i fertil ålder har menstruationsrubbnings (amenorré, dysmenorré, riklig menstruationsblödning, hypomenorré och oregelbunden menstruation) rapporterats under kliniska prövningar (se avsnitt 4.8).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TEPEZZA har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och huvudvärk har rapporterats vid användning av teprotumumab (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är muskelspasmer (27,6 %), diarré (14,5 %), alopeci (13,2 %), hyperglykemi (13,2 %), trötthet (12,5 %), illamående (10,5 %) och huvudvärk (10,5 %).

De viktigaste allvarliga biverkningarna som har rapporterats är diabetesketoacidosis (0,7 %), konduktiv dövhet (0,7 %), dövhet (1,3 %), ensidig dövhet (0,7 %), diarré (0,7 %), infusionsrelaterad reaktion (0,7 %), diabetes mellitus (2,6 %) och inflammatorisk tarmsjukdom (0,7 %) (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar och genom spontanrapportering anges nedan i tabell 1. Frekvensen av biverkningar bygger på 4 placebokontrollerade studier med 285 patienter (teprotumumab = 152 patienter; placebo = 133 patienter). Patienterna exponerades för teprotumumab under 148 dagar i median. Biverkningsfrekvenserna från kliniska prövningar bygger på frekvenser för alla biverkningar oavsett orsak, där en del av händelserna för en biverkning kan ha andra orsaker än läkemedlet, t.ex. sjukdomen, andra behandlingar eller orelaterade orsaker.

Biverkningarna anges efter MedDRA-klassificeringen av organsystem. Frekvenserna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($> 1/10$)	Vanliga ($> 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($> 1/1\,000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($> 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens/kan inte beräknas från tillgängliga data
Infektioner och infestationer		Covid-19			
Metabolism och nutrition		Diabetes mellitus ¹ Hyperglykemi ¹ Förhöjt blodsocker ¹ Ökad nivå av glykerat hemoglobin (HbA1c) ¹ Nedsatt glukostolerans ¹	Diabetes-ketoacidosis ¹		Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom ^{1, 2}
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Dysgeusi			
Öron och balansorgan		Dövhet, Hypoakusi, Neurosensorisk hypoakusi, Autofoni, Dysfunktion i örontrumpeten, Tuba aperta, Öronbesvär, Tinnitus	Konduktiv dövhet, Ensidig dövhet, Hyperakusi, Skada på trumhinnan		
Magtarmkanalen	Diarré, Illamående		Inflammatorisk tarmsjukdom ¹		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Torr hud, Sjukdom i nagelbädden, Missfärgade naglar, Onykoklas, Madarosis	Nageltrång		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer				

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (> 1/10)	Vanliga (> 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (> 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (> 1/10 000 till < 1/1 000)	Ingen känd frekvens/kan inte beräknas från tillgängliga data
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorré, Hypomenorré, Dysmenorré, Oregelbunden menstruation, Riklig menstruationsblödning			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet				
Undersökningar och provtagningar		Viktninskning			
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterad reaktion ¹			

¹ Se beskrivningen nedan av utvalda biverkningar.

² Observerat efter godkännandet för försäljning – frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner observerades hos 3,9 % av patienterna som behandlades med teprotumumab. Alla var milda eller måttliga i intensitet och övergående och behandlades vid behov framgångsrikt med antihistaminer och/eller kortikosteroider. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för information om vilka åtgärder som ska vidtas vid infusionsrelaterade reaktioner.

Hörselnedsättning

I kliniska studier inkluderar hörselnedsättning hörselbortfall [hypoakusi (5,3 %), tinnitus (3,3 %), dövhet (1,3 %), neurosensorisk hypoakusi (1,3 %) och ensidig dövhet (0,7 %), dysfunktion i örontrumpeten (1,3 %), tuba aperta (1,3 %), autofoni (1,3 %), hyperakusi (0,7 %) och skada på trumhinnan (0,7 %)]. En patient (0,7 %) med redan existerande hörselnedsättning rapporterade en händelse av neurosensorisk hypoakusi som ledde till att teprotumumab sattes ut. Vidare rapporterade en patient (0,7 %) med redan existerande hörselnedsättning en händelse av allvarlig konduktiv dövhet, vilket också ledde till att teprotumumab sattes ut. Information om klinisk hantering av hörselnedsättning finns i avsnitt 4.4.

Hyperglykemi

I kliniska studier var hyperglykemi (5,3 %) och händelser som förknippas med hyperglykemi, som förhöjt blodsocker (3,3 %), diabetes mellitus (2,6 %), nedsatt glukostolerans (1,3 %) och ökad nivå av glykerat hemoglobin (2,0 %), milda eller måttliga i svårighetsgrad och behandlades efter behov med behandlingar som används för glykemisk kontroll. En händelse av diabetesketoacidosis (0,7 %) har rapporterats i kliniska studier hos en patient som fick en engångsdos av teprotumumab. Efter godkännandet för försäljning har fall av hyperglykemiskt hyperosmolärt tillstånd rapporterats. Alla händelser av diabetes mellitus, diabetesketoacidosis och hyperglykemiskt hyperosmolärt tillstånd inträffade hos patienter med redan existerande diabetes eller redan existerande prediabetes och andra komorbiditeter. Patienter med diabetes eller prediabetes vid baslinjen kan få ökade hyperglykemiska fluktuationer eftersom insulin- och IGF-1-receptorerna är homologa och delar signalvägar nedströms. Rekommendationer för behandling av hyperglykemi finns i avsnitt 4.4.

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

I studien TED01RV fick en teprotumumab-behandlad deltagare med redan existerande IBD svår diarré. Denna allvarliga biverkning (0,7 %) ledde till att behandlingen avbröts, se avsnitt 4.4.

Alopeci och madarosis

I kliniska studier drabbades 13,2 % av patienterna som behandlades med teprotumumab av alopeci, och 2,0 % fick madarosis. De flesta fallen var milda. Patienter kan få bestående håravfall efter avslutad behandling med teprotumumab.

Muskelspasmer

I kliniska studier var muskelspasmer den vanligast rapporterade biverkningen. Den inträffade hos 27,6 % av patienterna. Vissa av dessa händelser utvecklades mer än 4 månader efter den sista infusionen och varade längre än 3 månader. Majoriteten av händelserna var milda, övergående, självläkande och kunde hanteras utan att behandlingen med teprotumumab behövdes sättas ut.

Onykoklas

I kliniska studier rapporterades onykoklas hos 2,0 % av patienterna, och vissa av dessa händelser varade längre än 3 månader.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av teprotumumab. Behandlingen utgörs av utsättning av läkemedlet och stödjande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L04AG13

Verkningsmekanism

Teprotumumabs verkningsmekanism hos patienter med endokrin oftalmopati (tyreoidea-associerad oftalmopati, TAO) har inte karakteriserats till fullo. Teprotumumab binder till IGF-1R och blockerar dess aktivering och signalering.

Klinisk effekt och säkerhet

Teprotumumabs effektivitet och säkerhet har bedömts hos 287 patienter med endokrin oftalmopati i fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J och HZNP-TEP-403).

I alla studier fick patienterna teprotumumab administrerat som en initial intravenös infusion på 10 mg/kg följt av infusioner på 20 mg/kg var tredje vecka i totalt 8 infusioner.

Patienterna skulle vara eutyroida eller ha nivåer av tyroxin och fritt trijodtyronin på mindre än 50 % över eller under normalgränserna. Patienter med optisk neuropati exkluderades.

Patienter som hade fått immunsuppressiva behandlingar (inklusive rituximab, tocilizumab eller några andra icke-steroida immunsuppressiva läkemedel inom tre månader före screeningen), liksom patienter som hade använt orala eller intravenösa steroider inom fyra veckor före screeningen, fick inte delta i studierna. Dessutom exkluderades patienter som hade genomgått orbital strålning eller någon kirurgisk behandling av endokrin oftalmopati.

Aktiv endokrin oftalmopati

I studierna TED01RV, OPTIC och OPTIC-J registrerades 225 patienter med aktiv endokrin oftalmopati som var minst 18 år (111 randomiserades till teprotumumab, och 114 till placebo).

Patienterna med aktiv endokrin oftalmopati hade en genomsnittlig tid sedan diagnosen endokrin oftalmopati på 5,74 månader, genomsnittlig exoftalmus i studieögat på 22,52 mm och genomsnittlig CAS (clinical activity score) för studieögat på 5,0.

Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen för studiepopulationen i studierna TED01RV, OPTIC och OPTIC-J var: medianålder 52,0 år (intervall: 20 till 79), 14,2 % patienter 65 år eller äldre, 72,4 % kvinnor och 76,0 % icke-rökare.

Det primära effektmåttet i fas II-studien TED01RV var den totala responderfrekvensen, definierad som andelen deltagare med ≥ 2 punkters minskning av CAS och ≥ 2 mm minskning av exoftalmusmåttet från baslinjen i studieögat, förutsatt att det inte förelåg någon motsvarande försämring (≥ 2 punkters ökning av CAS eller ≥ 2 mm ökning av exoftalmus i det andra ögat) vid vecka 24.

Effektresultaten av studien TED01RV sammanfattas i tabell 2.

Tabell 2. Översikt över effektparametrar i studien TED01RV vid vecka 24 (ITT-population)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Primärt effektmått				
Total responderfrekvens, %	69,0	20,0	48,9 (30,2, 67,6)	< 0,001 ^a
Sekundära effektmått^b				
Exoftalmus i studieögat (mm), LS-medelvärde	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38, -1,92)	< 0,001
CAS i studieögat, LS-medelvärde	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17, -0,94)	< 0,001
Förändring från baslinjen av GO-QoL-synförmåga, LS-medelvärde	24,31	9,70	14,61 (4,37, 24,84)	0,006

CAS = Clinical Activity Score; KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; LS = minstakvadratmetoden

Obs: Resultaten som visas är dem för studieögat för total responderfrekvens och förändring från baslinjen av exoftalmus.

^a P-värdet erhöles från en logistisk regressionsmodell med behandling och rökstatus som kovariat. Oddskvoten för teprotumumab jämfört med placebo var 8,86 (95 % KI [3,29, 23,83]).

^b För sekundära effektmått erhöles analysresultat från en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM) med en ostrukturerad kovariansmatris med behandling, rökstatus, baslinjevärde, besök, behandling per besök och besök per baslinjevärdesinteraktion som fasta effekter. En förändring från baslinjen på noll tillräknades vid det första baslinjebesöket för patienter utan bedömning efter baslinjen.

Obs: För GO-QoL-analysvariabler är en omvandlad poäng summan av poäng från individuella frågor till en skala från 0 (sämsta hälsa) till 100 (bästa hälsa).

Efter 48 veckor utan behandling bibehöll 14 av 29 exoftalmusresponders (48,3 %) i teprotumumabgruppen responderstatus, och 11 av 29 (37,9 %) fick ett återfall. Återfall definierades som en ökning av exoftalmus med ≥ 2 mm från vecka 24 i studieögat.

Det primära effektmåttet i fas III-studierna OPTIC och OPTIC-J var exoftalmusresponderfrekvensen vecka 24 (definierad som andelen patienter med en ≥ 2 mm minskning av exoftalmus från baslinjen i studieögat, utan försämring (≥ 2 mm ökning) av exoftalmus i det andra ögat).

Effektresultaten från OPTIC- och OPTIC-J-studierna sammanfattas i tabell 3 respektive 4.

Tabell 3. Översikt över effektparametrar i studien OPTIC vecka 24 (ITT-population)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Primärt effektmått				
Exoftalmusresponderfrekvens, %	82,9	9,5	73,5 (58,9, 88,0)	< 0,001 ^a
Sekundära effektmått				
Total responderfrekvens, %	78,0	7,1	70,8 (55,9, 85,8)	< 0,001 ^a
CAS-responderfrekvens, %	58,5	21,4	36,0 (17,4, 54,7)	< 0,001 ^a
Förändring från baslinjen av exoftalmus (mm) fram till vecka 24, LS-medelvärde	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77, -1,80)	< 0,001 ^b
Diplopiresponderfrekvens, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6, 63,0)	< 0,001 ^a
Förändring från baslinjen av GO-QoL-synförmåga, LS-medelvärde	15,40	2,86	12,54 (3,14, 21,94)	0,010 ^b
Förändring från baslinjen av GO-QoL-utseende, LS-medelvärde	18,84	0,37	18,47 (9,95, 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = Clinical Activity Score; KI = konfidensintervall; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life;

ITT = intent-to-treat; LS = minstakvadratmetoden

Obs: Resultaten som visas är dem för studieögat för exoftalmusresponderfrekvens, total responderfrekvens, CAS-responderfrekvens och diplopiresponderfrekvens.

Total responderfrekvens = totalt antal responders definieras som dem som uppnått ≥ 2 punkters minskning av CAS och ≥ 2 mm minskning av exoftalmus från baslinjen, förutsatt att det inte förelåg någon motsvarande försämring (≥ 2 punkter/mm ökning) av CAS eller exoftalmus i det andra ögat vecka 24.

CAS-responderfrekvens = CAS-responders definieras som dem som uppnått en minskning till ett CAS på 0 eller 1 vecka 24.

Diplopiresponderfrekvens = diplopiresponders definieras som dem som uppnått ≥ 1 grads minskning av diplopi i studieögat utan att ha försämrats med minst en grad i det andra ögat vecka 24.

^a Cochran–Mantel–Haenszel-test (CMH) stratifierat efter tobaksbruk (rökare kontra icke-rökare).

^b Resultat erhållna från analys av blandade modeller med upprepade mätningar (MMRM) med en ostrukturerad kovariansmatris inklusive baslinjevärde, tobaksbruksstatus, behandlingsgrupp, besök, besök per behandling och besök per baslinjevärdesinteraktioner. En förändring från baslinjen på 0 tillräknades vid det första besöket efter baslinjen för alla patienter utan ett värde efter baslinjen.

^c Utvärderat baserat endast på dem som hade diplopi vid baslinjen.

Av 34 exoftalmusresponders hade 10 (29,4 %) fått återfall vid vecka 24 under den 48 veckor långa uppföljningen utan behandling. Av de 21 som bedömdes vecka 72 bibehöll 19 (90,5 %) sin responderstatus.

Tabell 4. Översikt över effektparametrar i studien OPTIC-J vecka 24 (ITT-population)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Primärt effektmått				
Exoftalmusresponderfrekvens, %	88,9	11,1	77,8 (60,7, 94,8)	< 0,0001 ^a

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Sekundära effektmått				
Total responderfrekvens, %	77,8	3,7	74,1 (56,9, 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS-responderfrekvens, %	59,3	22,2	37,0 (12,5, 61,6)	0,0031 ^a
Förändring från baslinjen av exoftalmus, LS-medelvärde	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75, -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = Clinical Activity Score; KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; LS = minstakvadratmetoden

Obs: Resultaten som visas är dem för studieögat, för exoftalmusresponderfrekvens, total responderfrekvens och CAS-responderfrekvens.

Total responderfrekvens = totalt antal responders definieras som dem som uppnått ≥ 2 punkters minskning av CAS och ≥ 2 mm minskning av exoftalmus från baslinjen, förutsatt att det inte förelåg någon motsvarande försämring (≥ 2 punkter/mm ökning) av CAS eller exoftalmus i det andra ögat vecka 24.

CAS-responderfrekvens = CAS-responder definieras som dem som uppnått en minskning till ett CAS på 0 eller 1 vecka 24.

^a p-värdet uppskattades från Cochran-Mantel-Haenszel-testet justerat för stratifieringsfaktorerna vid randomiseringen (tobaksbruksstatus).

^b p-värdet är från analys av blandade modeller med upprepade mätningar med en ostrukturerad varians-kovariansmatris inklusive förändring från baslinjevärdet som den beroende variabeln och följande kovariater: baslinjevärde, behandlingsgrupp, tobaksbruksstatus, besök, besök per behandling och besök per baslinjevärdesinteraktioner.

Kronisk endokrin oftalmopati

I fas IV-studien (HZNP-TEP-403) ingick 62 patienter med kronisk endokrin oftalmopati (42 randomiserades till att få teprotumumab och 20 till att få placebo). Patienterna med kronisk endokrin oftalmopati hade en medeltid sedan diagnosen endokrin oftalmopati på 5,18 år, genomsnittlig exoftalmus i studieögat på 24,40 mm och genomsnittlig CAS för studieögat på 0,4.

Studiepopulationens demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen: medianålder 49 år (intervall: 18 till 75), 85,5 % patienter under 65 år, 14,5 % patienter 65 år och äldre, 80,6 % kvinnor och 87,1 % icke-rökare.

Det primära effektmåttet i studien HZNP-TEP-403 var medelförändringen från baslinjen av exoftalmus vid vecka 24 i studieögat. Det första sekundära effektmåttet var exoftalmusresponderfrekvensen, definierad som andelen deltagare med en ≥ 2 mm minskning från baslinjen av exoftalmus i studieögat, utan försämring (≥ 2 mm ökning) av exoftalmus i det andra ögat vid vecka 24.

Effektresultaten av studien HZNP-TEP-403 sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5. Översikt över effektparametrar i studien HZNP-TEP-403 vecka 24 (intent-to-treat-population)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Primärt effektmått				
Förändring från baslinjen av exoftalmus vid vecka 24, LS-medelvärde	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28, -0,69)	0,0004 ^a
Sekundärt effektmått				
Exoftalmusresponderfrekvens, %	61,9	25,0	36,9 (5,4, 59,2)	0,0134 ^b
Förändring från baslinjen av GO-QoL-synförmåga, LS-medelvärde	8,73	2,41	6,31 (0,57, 12,06)	0,0318 ^a

KI = konfidensintervall; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; LS = minstakvadratmetoden

Obs: Avseende responderfrekvenser ansågs en deltagare som missade utvärderingen vecka 24 vara icke-responder.

Obs: Resultaten som visas är dem för studieögat för förändringen från baslinjen av exoftalmus vid vecka 24 och exoftalmusresponderfrekvensen.

^a p-värdet är från analys av blandade modeller med upprepade mätningar med en ostrukturerad varians-kovariansmatris inklusive förändring från baslinjevärdet som den beroende variabeln och följande kovariater: baslinjevärde, behandlingsgrupp, besök, besök per behandling och besök per baslinjevärdesinteraktioner.

^b p-värdet är från Fishers exakta test. Placebo var referensgruppen för analysen.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TEPEZZA för alla grupper av den pediatrika populationen för endokrin oftalmopati (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Immunogenicitet

I en randomiserad placebokontrollerad studie (OPTIC) där teprotumumab administrerades intravenöst under en 24-veckorsperiod till deltagare med aktiv endokrin oftalmopati testade 4,9 % av deltagarna (2 av 41) positivt för bindning av antiläkemedelsantikroppar vid besök efter baslinjebesöket. Det var ingen uppenbar ADA-påverkan på effektiviteten, säkerheten eller farmakokinetiken.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Teprotumumabs farmakokinetik beskrevs av en tvåkompartiment populationsfarmakokinetisk (PK) modell. Baserat på data från 10 friska försökspersoner (som fick en intravenös enkeldos på 1 500 mg) och 176 patienter med endokrin oftalmopati (första infusionen var 10 mg/kg följt av 7 upprepade doser på 20 mg/kg var tredje vecka) följer teprotumumab en dosproportionell farmakokinetik. Efter den rekommenderade dosregimen (en första infusion på 10 mg/kg följt av 7 upprepade doser på 20 mg/kg var tredje vecka) var uppskattningarna av medelvärden ($\pm$ SD) av teprotumumabs AUC_{ss} -, topp- $C_{max,ss}$ - och dal- $C_{min,ss}$ -koncentrationer 139 ($\pm$ 27) mg $\times$ h/ml, 675 ($\pm$ 147) μ g/ml respektive 159 ($\pm$ 38) μ g/ml.

Distribution

Efter den rekommenderade doseringsregimen för teprotumumab var det uppskattade populationsfarmakokinetiska medelvärdet ($\pm$ SD) för teprotumumabs distributionsvolym 6,76 ($\pm$ 1,17) l.

Metabolism

Metabolismen av teprotumumab har inte karakteriserats till fullo. Teprotumumab förväntas dock genomgå metabolism via proteolys.

Eliminering

Efter den rekommenderade doseringsregimen för teprotumumab var det uppskattade populationsfarmakokinetiska medelvärdet ($\pm$ SD) för clearance av teprotumumab 0,27 ($\pm$ 0,07) l/dag, och 22 ($\pm$ 4) dagar för elimineringshalveringstiden.

Särskilda populationer

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för teprotumumab observerades efter administrering av teprotumumab baserat på patientens ålder (18–80 år), kön, etnicitet, njurfunktion, bilirubinnivåer, nivåer av aspartataminotransferas (ASAT) eller nivåer av alaninaminotransferas (ALAT). Inga dosjusteringar anses vara nödvändiga för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I allmäntoxicitetsstudier på krabbmakaker inträffade icke-skadlig, reversibel tymusatrofi, minskat alkaliskt fosfatas i serum och lägre ökning av kroppsvikt hos djur vid exponering som liknade exponeringen hos människor med den föreslagna kliniska dosen.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Teprotumumabs karcinogena eller mutagena potential har inte utvärderats.

Fertilitet

Ingen manlig eller kvinnlig reproduktionstoxicitet och inga histopatologiska fynd observerades i allmäntoxicitetsstudier på krabbmakaker.

Embryo- och fostertoxicitet

I en studie av embryo- och fosterutveckling doserades sju dräktiga krabbmakaker intravenöst med en dosnivå av teprotumumab (8,3 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa baserat på AUC) en gång i veckan från dräktighetsdag 20 till dräktighetens slut. Incidensen av avstötning av foster var högre för den teprotumumabbehandlade gruppen (2 av 7 foster, 28,6 %) jämfört med kontrollgruppen (1/6, 16,7 %). Teprotumumab orsakade minskad fostertillväxt under dräktigheten, minskad fosterstorlek och -vikt vid kejsarsnitt, minskad placentavikt och -storlek samt minskad mängd fostervatten. Flera externa avvikelser och skelettavvikelser observerades hos varje exponerat foster, inklusive missformat kranium, tättsatta ögon, mikrognati, spetsig och förträngd nos samt avvikande benbildning i skallben, bröstben, karpalben, tarsalben och tänder. Testdosen gav ingen observerad negativ effekt på moderdjuren.

Baserat på teprotumumabs verkningsmekanism, som är hämning av IGF-1R-signalering, kan exponering för teprotumumab skada fostret.

Toxicitet hos ungdjur

Hos unga (11–14 månader gamla) krabbmakaker resulterade teprotumumabbehandling under 13 veckor i minskad benmassa (benmineralinnehåll och -täthet), smalare ben med tunnare kortikal del som tillskrevs minskad periosteal expansion och minskad ökning av kroppsvikt med vissa tecken på reversibilitet efter 13 veckors återhämtning. Dessa fynd inträffade vid exponeringar liknande exponeringen hos vuxna människor vid den föreslagna kliniska dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 20 (E432)
Trehalosdihydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Frystorkat pulver i öppen injektionsflaska

3 år

Beredd och spädd infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av den beredda lösningen i injektionsflaskan har påvisats i upp till 4 timmar i rumstemperatur (20–25 °C) eller upp till 48 timmar i 2–8 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av den spädda lösningen i infusionspåsen har påvisats i 24 timmar i 2–8 °C följt av 24 timmar i rumstemperatur (20–25 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredningen och spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om den spädda lösningen har förvarats i kylskåp före administreringen ska den uppnå rumstemperatur innan infusionen genomförs.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig 20 ml-injektionsflaska av typ I-glas med en grå propp (FluroTec-belagd klorbutyl) och en aluminiumförsegling med ett snäpplock av polypropen i matt röd färg.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

TEPEZZA ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik för att säkerställa den beredda lösningens sterilitet.

Efter beredningen är teprotumumab en nästan färglös eller lätt brun, klar till opalskimrande lösning som är fri från främmande partiklar. Den beredda lösningen ska inspekteras med avseende på partiklar och missfärgning före administreringen. Injektionsflaskan ska kasseras om den innehåller partiklar eller om missfärgning observeras. Se avsnitt 6.3 angående hållbarhet efter beredning.

Beredning av läkemedlet före administrering

Steg 1: Beräkna dosen (mg) och avgör hur många injektionsflaskor som behövs för 10 eller 20 mg/kg-dosen baserat på patientens vikt. En injektionsflaska innehåller 500 mg teprotumumab.

Steg 2: Bered varje injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor med lämplig aseptisk teknik. Se till att strålen av spädningsmedel inte riktas mot det frystorkade pulvret, som har ett kakliknande utseende. Skaka inte lösningen, utan rör om den försiktigt genom att rotera injektionsflaskan tills det frystorkade pulvret har lösts upp. Den beredda lösningen har en total volym på 10,5 ml. Dra upp 10,5 ml beredd lösning för att få 500 mg. Efter beredningen är den slutliga koncentrationen 47,6 mg/ml.

Steg 3: Den beredda lösningen måste spädas ytterligare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, före infusionen. För att göra i ordning den spädda lösningen använd 100 ml-infusionspåsar för en dos som är mindre än 1 800 mg, och 250 ml-infusionspåsar för en dos som är större än 1 800 mg. För att bibehålla en konstant volym i infusionspåsen ska en steril spruta och nål användas för att avlägsna den beräknade volymen som motsvarar mängden av den beredda lösningen som ska placeras i infusionspåsen. Volymen av lösningen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) som har dragits upp måste kasseras.

Steg 4: Dra upp den erforderliga volymen från den/de beredda injektionsflaskan/flaskorna baserat på patientens vikt (i kg) och överför den till en intravenös påse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Blanda den spädda lösningen genom att försiktigt vända den upp och ned. Skaka den inte. Om den spädda lösningen har förvarats i kylskåp före administreringen ska den uppnå rumstemperatur innan infusionen genomförs. Försiktighet ska iakttas för att säkerställa den beredda lösningens sterilitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Inga inkompatibiliteter mellan teprotumumab och påsar och intravenösa administreringsset av polyeten (PE), polyvinylklorid (PVC), polyuretan (PUR) eller polyolefin (PO) har observerats.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1941/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Danmark

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan TEPEZZA används i någon medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till följande:

- Att ge information till hälso- och sjukvårdspersonal om riskerna för hörselnedsättning och embryo- och fostertoxicitet.
- Att ge information till patienterna om riskerna för hörselnedsättning och embryo- och fostertoxicitet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning i varje medlemsstat där TEPEZZA säljs ska se till att all hälso- och sjukvårdspersonal som är inblandad i vården av patienter som ska behandlas med TEPEZZA har tillgång till följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientinformationspaket

Utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal:

- Produktresumén
- Vägledning till hälso- och sjukvårdspersonal

• Vägledning till hälso- och sjukvårdspersonal

- Vad som är känt om säkerheten för TEPEZZA när det gäller hörselnedsättning och embryo- och fostertoxicitet.
- Hantering av tidiga tecken och symtom på hörselnedsättning.
- Innan ett beslut fattas om behandling med TEPEZZA diskuterar läkaren följande med patienten:
 - TEPEZZA kan orsaka hörselnedsättning, och information om vilka tecken och symtom som man ska vara uppmärksam på.
 - Krav på övervakning med avseende på hörselnedsättning och lämplig behandling.
 - Patienten ska uppsöka vård så snart som möjligt om han eller hon får förändrad hörsel.
 - TEPEZZA kan skada det ofödda barnet.
 - Patienter som överväger behandling med TEPEZZA ska informera läkaren om de är gravida.
 - Vikten av att använda en lämplig preventivmetod under behandling med TEPEZZA.

- Patienter som behandlas med TEPEZZA ska utan dröjsmål meddela läkaren om de blir gravida.
- Hälso- och sjukvårdspersonal ger patientvägledningen och bipacksedeln till patienten.

Patientinformationspaketet:

- Bipacksedel
- Patientvägledning
- **Patientvägledning:**
 - Beskrivning av risken för hörselnedsättning och de viktigaste tecknen och symtomen på det.
 - Beskrivning av vad man ska göra om tecken och symtom på hörselnedsättning uppstår.
 - Information om läkarens bedömning av hörseln före, under och efter behandling med TEPEZZA.
 - Instruktioner om att uppsöka vård om patienten får hörselproblem eller om ett befintligt hörselproblem förvärras.
 - Information om risken för skada på ett ofött barn.
 - Instruktioner om att informera läkaren om patienten är gravid innan behandling med TEPEZZA påbörjas.
 - Instruktioner om en lämplig preventivmetod under behandling med TEPEZZA.
 - Instruktioner om att utan dröjsmål meddela läkaren om patienten blir gravid medan hon får TEPEZZA.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TEPEZZA 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
teprotumumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 500 mg teprotumumab.
Efter beredning innehåller en injektionsflaska 47,6 mg/ml teprotumumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 20 (E432), trehalosdihydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1941/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

TEPEZZA 500 mg pulver till koncentrat
teprotumumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 500 mg teprotumumab.
Efter beredning innehåller en injektionsflaska 47,6 mg/ml teprotumumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 20 (E432), trehalosdihydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenöst efter beredning och spädning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Läs bipacksedeln angående hållbarhet för det spädda läkemedlet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1941/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

TEPEZZA 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning teprotumumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TEPEZZA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges TEPEZZA
3. Hur TEPEZZA ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TEPEZZA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TEPEZZA är och vad det används för

TEPEZZA innehåller teprotumumab, som är en typ av protein (monoklonal antikropp).

Läkemedlet används för att behandla vuxna med medelsvåra till svåra ögonbesvär vid hypertyreos (endokrin oftalmopati).

Endokrin oftalmopati är ett autoimmunt tillstånd där immunsystemet (kroppens naturliga försvar) angriper musklerna och fettet runt ögonen. Ett protein som heter IGF-1R finns i musklerna och fettet runt ögonen. Hos personer med endokrin oftalmopati aktiverar immunsystemet IGF-1R och orsakar inflammation och svullnad som kan trycka ögonen framåt och få dem att bukta ut. Det kan också resultera i dubbelseende och i svåra fall kan det orsaka permanent synskada.

Den aktiva substansen i TEPEZZA, teprotumumab, blockerar proteinet IGF-1R, vilket hindrar immunsystemet från att angripa muskel- och fettvävnader runt ögonen. Det gör att svullnaden minskar, trycket runt ögonen lindras och sjukdomssymtomen förbättras.

2. Vad du behöver veta innan du ges TEPEZZA

Använd inte TEPEZZA

- om du är allergisk mot teprotumumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid (se avsnittet ”Graviditet, amning och användning av preventivmedel”).

Om du är osäker ska du tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges TEPEZZA.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges TEPEZZA om du

- har en historik av hörselproblem eller om du använder hörapparat
- är känslig för höga ljud
- har diabetes eller prediabetes
- har inflammatorisk tarmsjukdom
- är gravid eller planerar att skaffa barn
- röker
- någonsin har haft högt blodtryck.

Du ska sluta att röka innan behandlingen påbörjas. Läkaren kan behöva mäta ditt blodtryck före och under behandlingen.

Läkaren förklarar fördelarna och riskerna med TEPEZZA och ger dig en ”Patientvägledning” som hjälper dig att förstå risken för att få hörselproblem och behovet av effektivt preventivmedel under behandlingen.

Infusionsrelaterade reaktioner

Du kommer att övervakas under infusionen och i 90 minuter efteråt för att se om du får en reaktion mot infusionen. Tala om för läkare eller sjuksköterska om du får symtom på en infusionsrelaterad reaktion, särskilt om det inträffar efter övervakningsperioden. Symtom på infusionsrelaterade reaktioner listas under ”Eventuella biverkningar” i avsnitt 4.

Högt blodsocker (hyperglykemi)

TEPEZZA kan göra att blodsockernivåerna ökar, särskilt om du redan har diabetes eller prediabetes (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).

En läkare eller sjuksköterska kommer att mäta ditt blodsocker innan du påbörjar behandlingen, under behandlingen och i upp till 6 månader efter behandlingen. Om inte ditt blodsocker är väl kontrollerat med nuvarande diabetesläkemedel ska du tala med läkare. Det är viktigt att blodsockret hanteras på rätt sätt innan behandling med TEPEZZA påbörjas.

Hörselproblem

TEPEZZA kan orsaka problem med hörseln, inklusive allvarlig hörselnedsättning som kan bli permanent. Symtomen på hörselproblem anges under ”Eventuella biverkningar” i avsnitt 4. Om du redan har hörselproblem kan dina symtom förvärras under eller efter behandlingen. Kontakta läkare så snart som möjligt om du lägger märke till hörselförändringar.

Du ska undvika höga ljud under behandlingen. Din hörsel övervakas med en hörselundersökning innan behandlingen påbörjas, under behandlingen och efter avslutad behandling.

Läkaren avgör om ytterligare hörselundersökningar behövs, och övervakar din hörsel i 6 månader efter att du har avslutat behandlingen. Om du får hörselbortfall som kräver medicinsk behandling, påverkar din förmåga att utföra vardagliga sysslor eller förvärras kan läkaren avbryta behandlingen med TEPEZZA.

Inflammatorisk tarmsjukdom

TEPEZZA kan förvärra redan existerande inflammatorisk tarmsjukdom (IBD); inflammation i tjocktarmen och ändtarmen, inklusive ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Om du märker av några tecken på ett IBD-skov under behandlingen (se avsnitt 4), ska du berätta det för en läkare eller uppsöka sjukvården så snart som möjligt.

Barn och ungdomar

TEPEZZA rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 år. Läkemedlets säkerhet och nytta har inte fastställs i dessa patientgrupper.

Andra läkemedel och TEPEZZA

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

Det är viktigt att tala om för läkare om du tar läkemedel som kan påverka din hörsel, såsom:

- vissa antibiotika (t.ex. aminoglykosider eller vankomycin)
- platinuminnehållande läkemedel som används för att behandla cancer
- vätskedrivande läkemedel (loopdiuretika) som minskar överskottsvätska i kroppen.

Om dessa läkemedel används tillsammans med TEPEZZA kan risken för hörselproblem öka.

Graviditet, amning och användning av preventivmedel

Graviditet

Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Använd inte detta läkemedel om du är gravid. TEPEZZA kan skada ditt ofödda barn.

Användning av preventivmedel

Om du kan bli gravid ska du använda effektivt preventivmedel medan du behandlas med TEPEZZA och i minst 6 månader efter den sista behandlingen.

Amning

Använd inte detta läkemedel om du ammar. Det är okänt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjöl, och risken för ett spädbarn som ammas är okänd. Om du planerar att amma ska du rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Medan du behandlas med TEPEZZA kan du uppleva trötthet eller få huvudvärk. Det kan försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Kör inte bil eller använd maskiner om du har dessa symtom.

TEPEZZA innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 1,05 mg polysorbat 20 per 10,5 ml volym. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Berätta för läkaren om du har några kända allergier.

3. Hur TEPEZZA ges

Detta läkemedel ges på en vårdinrättning under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal.

Du får åtta infusioner som ges en gång var tredje vecka. Vilken dos av TEPEZZA du får beror på din kroppsvikt.

En läkare eller sjuksköterska ger dig läkemedlet som en intravenös infusion (dropp i en ven). Läkaren avgör hur lång infusionstiden ska vara.

Om för stor mängd av TEPEZZA har givits

TEPEZZA ges till dig av hälso- och sjukvårdspersonal och det är osannolikt att du ges för mycket. Om detta händer övervakas du av läkaren med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och dessa symtom behandlas vid behov.

Om en dos av TEPEZZA har missats

Om du missar en dos ska du omedelbart kontakta läkare för rådgivning och bokning av ett nytt besök för att få TEPEZZA. Läkaren avgör när du ska få nästa dos.

Om du slutar behandlas med TEPEZZA

Avbryt inte behandlingen med TEPEZZA utan samråd med läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Berätta för läkare eller sjuksköterska omedelbart om du får något av följande symtom under eller efter infusionen:

Infusionsrelaterade reaktioner (vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Du kan få symtom som:

- andningssvårigheter eller bröstsmärta
- rodnad eller utslag på huden
- frossa
- illamående
- yrsel
- snabba hjärtslag
- medvetslöshet

Kontakta läkare eller uppsök närmaste akutmottagning omedelbart om du får något av följande symtom:

Mycket högt blodsocker (hyperglykemi)

TEPEZZA kan orsaka okontrollerat högt blodsocker, särskilt om du redan har diabetes eller prediabetes. Tala om för läkare eller sjuksköterska eller åk till närmaste akutmottagning omedelbart om du får tecken på mycket högt blodsocker, inklusive:

- diabetesketoacidosis (mindre vanlig, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) – ett potentiellt livshotande tillstånd hos personer med diabetes där brist på insulin orsakar ökade blodsockernivåer och ketoner. Tidiga symtom är att man känner sig mycket törstig och kissar oftare än vanligt. Du kan få andra symtom som illamående, kräkningar, trötthet eller förvirring, magsmärtor, snabbare eller djupare andning och andedräkt som luktar fruktigt.
- hyperglykemiskt hyperosmolärt tillstånd (har rapporterats, förekommer hos ett okänt antal användare) – ett allvarligt tillstånd som uppstår när blodsockret blir extremt högt under flera dagar eller veckor, vilket leder till allvarlig uttorkning och förvirring.

Kontakta en läkare så snart som möjligt om du får följande symtom:

Hörselproblem

Du kan få symtom som:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- lock eller tryck i öronen (öronbesvär)
- partiell hörselnedsättning eller dövhet
- ringande eller surrande i öronen (tinnitus)
- ens egen röst hörs högre än normalt
- dämpad hörsel

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- skada på trumhinnan
- ökad känslighet för vissa ljud

Försämring av inflammatorisk tarmsjukdom (mindre vanlig, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Symtom kan vara ökad frekvens av lös avföring med magsmärtor eller kramper, eller blod i avföringen.

Se även avsnitt 2 ”Varningar och försiktighetsåtgärder” för mer information.

Andra biverkningar:

De flesta av följande biverkningar är milda till medelsvåra.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- muskelkramper
- diarré
- håravfall
- extrem trötthet eller energilöshet
- illamående
- huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- torr hud
- förändrat smaksinne
- covid-19
- högt blodsocker
- viktnedgång
- diabetes mellitus
- delade naglar, spruckna naglar eller att naglar lossnar från nagelbädden
- håravfall från ögonbrynen eller ögonfransarna
- prediabetes
- missfärgade naglar
- en eller flera missade menstruationer
- oregelbunden menstruation
- riklig mensblödning
- mindre mensblödning än vanligt
- värk eller krampsmärta under menstruation

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- nageltrång

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TEPEZZA ska förvaras

TEPEZZA förvaras av hälso- och sjukvårdspersonalen på sjukhuset eller kliniken.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor:

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är teprotumumab.
- En injektionsflaska innehåller 500 mg teprotumumab.

Övriga innehållsämnen är histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 20 (E432) och trehalosdihydrat. Se avsnitt 2 ”TEPEZZA innehåller polysorbat”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TEPEZZA är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas med en gummipropp, vilken innehåller 500 mg teprotumumab. Pulvret är ett vitt till benvitt pulver som levereras i en endosinjektionsflaska. Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederländerna

Tillverkare

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road,

Dun Laoghaire

Dublin

A96 F2A8

Irland

Tillverkare
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

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

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Dosering och administreringssätt

TEPEZZA ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik för att säkerställa den beredda lösningens sterilitet.

Beredning av läkemedlet före administrering

Steg 1: Beräkna dosen (mg) och avgör hur många injektionsflaskor som behövs för 10 eller 20 mg/kg-dosen baserat på patientens vikt. En injektionsflaska med TEPEZZA innehåller 500 mg teprotumumab.

Steg 2: Bered varje injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor med lämplig aseptisk teknik. Se till att strålen av spädningsmedel inte riktas mot det frystorkade pulvret, som har ett kakliknande utseende. Skaka inte lösningen, utan rör om den försiktigt genom att rotera injektionsflaskan tills det frystorkade pulvret har lösts upp. Den beredda lösningen har en total volym på 10,5 ml. Dra upp 10,5 ml beredd lösning för att få 500 mg. Efter beredningen är den slutliga koncentrationen 47,6 mg/ml.

Steg 3: Den beredda lösningen måste spädas ytterligare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning före infusionen. För att göra i ordning den spädda lösningen använder du 100 ml-infusionspåsar för en dos som är mindre än 1 800 mg, och 250 ml-infusionspåsar för en dos som är större än 1 800 mg. För att bibehålla en konstant volym i infusionspåsen ska en steril spruta och nål användas för att avlägsna volymen som motsvarar mängden av den beredda lösningen som ska placeras i infusionspåsen. Volymen av natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) som har dragits upp måste kasseras.

Steg 4: Dra upp den erforderliga volymen från den/de beredda injektionsflaskan/flaskorna baserat på patientens vikt (i kg) och överför den till en intravenös påse innehållande natriumklorid 9 mg/ml

(0,9 %) infusionsvätska, lösning. Blanda den spädda lösningen genom att försiktigt vända den upp och ned. Skaka den inte. Om den spädda lösningen har förvarats i kylskåp före administreringen ska den uppnå rumstemperatur innan infusionen genomförs. Försiktighet ska iakttas för att säkerställa den beredda lösningens sterilitet.

Inga inkompatibiliteter mellan teprotumumab och påsar och intravenösa administreringsset av polyeten (PE), polyvinylklorid (PVC), polyuretan (PUR) eller polyolefin (PO) har observerats.

Utseende efter beredning

Efter beredningen är TEPEZZA en nästan färglös eller lätt brun, klar till opalskimrande lösning som är fri från främmande partiklar. Den beredda lösningen ska inspekteras med avseende på partiklar och missfärgning före administreringen. Kassera lösningen om den innehåller partiklar eller om missfärgning observeras.

Förvaring av beredd och spädd infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av den beredda lösningen i injektionsflaskan har påvisats i upp till 4 timmar i rumstemperatur (20–25 °C) eller upp till 48 timmar i 2–8 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av den spädda lösningen i infusionspåsen har påvisats i 24 timmar i 2–8 °C följt av 24 timmar i rumstemperatur (20–25 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredningen och spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om den spädda lösningen har förvarats i kylskåp före administreringen ska den uppnå rumstemperatur innan infusionen genomförs.

Administreringssätt

- Detta läkemedel måste administreras som en intravenös infusion. Det får inte administreras som en intravenös push eller bolus.
- Före infusion:
 - pulvret måste beredas med vatten för injektionsvätskor.
 - Den beredda lösningen måste spädas ytterligare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning .
- TEPEZZA får inte administreras samtidigt med andra läkemedel genom samma infusionsslang.
- Vid de första 2 infusionerna måste den spädda lösningen administreras intravenöst under minst 90 minuter. Om det tolereras väl kan minimitiden för efterföljande infusioner minskas till 60 minuter.
- Om 60-minutersinfusionen inte tolereras väl ska minimitiden för efterföljande infusioner vara 90 minuter, infusionshastigheten ska minskas och premedicinering rekommenderas för efterföljande infusioner.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.