

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TEPEZZA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 500 mg teprotumumab. Teprotumumab is een volledig humaan IgG1 monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-technologie.

De gereconstitueerde oplossing bevat 47,6 mg/ml (500 mg/10,5 ml) teprotumumab.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 1,05 mg polysorbaat 20 in elke 10,5 ml gereconstitueerd volume.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat)

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TEPEZZA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van matige tot ernstige Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met dit geneesmiddel dient te worden aangevangen door en onder toezicht te staan van een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van Graves' orbitopathie. Het moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onder toezicht van een arts, met toegang tot passende medische ondersteuning voor het behandelen van infusiegerelateerde reacties.

Dosering

De dosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt. De aanbevolen dosis is 10 mg/kg lichaamsgewicht voor de initiële dosis gevolgd door 20 mg/kg lichaamsgewicht voor 7 aanvullende doses, die iedere 3 weken worden gegeven als intraveneuze infusie.

Tijdens de eerste 2 infusies wordt de verdunde oplossing toegediend als intraveneuze infusie gedurende ten minste 90 minuten. Als dit goed wordt verdragen, kunnen infusies 3 tot en met 8 iedere drie weken gedurende 60 minuten worden toegediend (zie Wijze van toediening). Een klinische respons wordt verwacht na behandeling met 8 doses. Er moeten geen aanvullende doses worden toegediend als met dit behandelingschema geen respons wordt bereikt.

Aanbevolen premedicatie

Voor patiënten die tijdens de eerste twee infusies met teprotumumab directe overgevoeligheidsreacties of infusiegerelateerde reacties ervaren, wordt premedicatie met een antihistaminicum, antipyreticum, corticosteroid en/of toediening van alle volgende infusies met een lagere infusiesnelheid aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Een dosisaanpassing voor patiënten ouder dan 65 jaar wordt niet noodzakelijk geacht (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Een verminderde nierfunctie heeft naar verwachting doorgaans geen significante invloed op de farmacokinetiek van monoklonale antilichamen. Daarom wordt een dosisaanpassing voor patiënten met een verminderde nierfunctie niet noodzakelijk geacht (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Een verminderde leverfunctie heeft naar verwachting doorgaans geen significante invloed op de farmacokinetiek van monoklonale antilichamen. Daarom wordt een dosisaanpassing voor patiënten met een verminderde leverfunctie niet noodzakelijk geacht (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Teprotumumab mag niet worden gebruikt bij kinderen vanaf de geboorte tot aan adolescentie voordat de groei is afgerond wegens veiligheidsbezwaren gerelateerd aan verminderde botmassa en een vermindering in gewichtstoename (zie rubriek 5.3).

De veiligheid en werkzaamheid van teprotumumab bij adolescenten jonger dan 18 jaar die zijn volgroeid, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

- Dit geneesmiddel moet worden toegediend als intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als intraveneuze push of bolus.
- Voorafgaand aan infusie:
 - moet het poeder worden gereconstitueerd met water voor injecties.
 - moet de gereconstitueerde oplossing verder worden verdund met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie.
- TEPEZZA mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen via dezelfde infuuslijn.
- Tijdens de eerste 2 infusies moet de verdunde oplossing intraveneus worden toegediend gedurende ten minste 90 minuten. Als dit goed wordt verdragen, kan de minimale duur voor daaropvolgende infusies worden verlaagd naar 60 minuten.
- Als infusie gedurende 60 minuten niet goed wordt verdragen, moet de minimale duur voor daaropvolgende infusies 90 minuten blijven, moet de infusiesnelheid worden verlaagd en wordt premedicatie aanbevolen voor daaropvolgende infusies.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties

Teprotumumab kan infusiereacties veroorzaken. Infusiereacties zijn gemeld bij ongeveer 4% van de patiënten die werden behandeld met teprotumumab (zie rubriek 4.8).

Infusiereacties kunnen optreden tijdens elk van de infusies of binnen 90 minuten na een infusie. Patiënten moeten tijdens de infusie en gedurende 90 minuten na afloop van de infusie nauwgezet gemonitord worden.

Na de monitoringsperiode moeten patiënten het advies krijgen om contact op te nemen met hun zorgverlener bij symptomen van infusiegerelateerde reacties, waaronder voorbijgaande hypertensie, het warm hebben, tachycardie, dyspneu, hoofdpijn, buikpijn, spierpijn, hartkloppingen, uitslag, haptische hallucinaties, slaapparalyse, verstopte neus, urticaria of diarree.

Afhankelijk van de ernst van de infusiegerelateerde reactie moet de infusie worden onderbroken of stopgezet en moet een passende medische behandeling worden ingesteld. Bij patiënten die een infusiereactie doormaken, moet worden overwogen om een antihistaminicum, antipyreticum en/of corticosteroid toe te dienen als premedicatie en/of om alle daaropvolgende infusies toe te dienen met een lagere infusiesnelheid.

Verminderd gehoor

Teprotumumab kan ernstig verminderd gehoor veroorzaken, waaronder gehoorverlies, dat in sommige gevallen permanent kan zijn. Voorvallen die samenhangen met verminderd gehoor, waaronder gehoorverlies (gemeld als doofheid, neurosensorische hypoacusis, unilaterale doofheid, disfunctie van de buis van Eustachius, openstaande buis van Eustachius, hyperacusis, hypoacusis, autofonie en tinnitus en trommelvliesandoening) zijn waargenomen in klinische onderzoeken (13,8%) en postmarketingervaring met teprotumumab (zie rubriek 4.8).

Patiënten moet worden aangeraden om symptomen van veranderd gehoor direct te melden bij hun zorgverlener.

Bij patiënten met een vooraf bestaand verminderd gehoor kan verergering van de symptomen van verminderd gehoor optreden tijdens of na beëindiging van de behandeling met teprotumumab. Bij deze patiënten moeten de voordelen en risico's van de behandeling worden afgewogen.

Het gehoor van patiënten moet worden beoordeeld met audiometrie voorafgaand aan de start van de behandeling (eerste infusie), tijdens de behandeling (bij de derde of vierde infusie) en na afronding van de behandeling met teprotumumab. Als een patiënt tijdens de behandeling subjectieve veranderingen in het gehoor ervaart, worden aanvullende audiometrische testen aanbevolen, indien nodig. Het wordt aangeraden om veranderingen in het gehoor van alle patiënten tot 6 maanden na afronding van de behandeling te monitoren. Langdurige follow-up kan nodig zijn voor patiënten die veranderingen in het gehoor ontwikkelen, naar het oordeel van de behandelend arts.

Het valt sterk te overwegen om teprotumumab stop te zetten bij patiënten die gehoorverlies ervaren waarvoor een interventie nodig is, dat het vermogen tot zelfzorg door de patiënt beperkt of dat als ernstig wordt beschouwd.

Gelijktijdige behandelingen

Voorzichtigheid is geboden wanneer teprotumumab wordt toegediend aan patiënten die gelijktijdig andere behandelingen krijgen waarvan bekend is dat deze ototoxiciteit veroorzaken (bijv. aminoglycosiden, vancomycine, platinumbevattende chemotherapie, lisdiuretica) wegens het mogelijke risico op bijkomende effecten op verminderd gehoor.

Er is geen interactie vastgesteld tussen teprotumumab en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze spierspasmen veroorzaken (bijv. schildklierremmers, fluorochinolonen, statinen) (zie rubriek 4.5).

Hyperglykemie

Hyperglykemie kan voorkomen bij patiënten die worden behandeld met teprotumumab. Voorvallen gerelateerd aan hyperglykemie omvatten bloedglucose verhoogd, diabetes mellitus, glucosetolerantie aangetast en geglycosyleerde hemoglobine verhoogd. In dubbelblinde klinische onderzoeken naar TED maakte 13,2% van de patiënten (van wie 80% vooraf bestaande prediabetes of vooraf bestaande diabetes mellitus had) hyperglykemie of voorvallen verwant aan hyperglykemie door. Eén patiënt ontwikkelde diabetische ketoacidose. In de postmarketingsetting zijn ook gevallen van hyperosmolaire hyperglykemische staat waargenomen bij patiënten met prediabetes en diabetes (zie rubriek 4.8).

Hyperglykemie en verwante voorvallen moeten indien nodig worden behandeld met geneesmiddelen voor glykemiecontrole. Patiënten moeten voorafgaand aan infusie worden beoordeeld op verhoogde bloedglucose en symptomen van hyperglykemie en moeten tijdens de behandeling met teprotumumab worden gemonitord. Patiënten met hyperglykemie of vooraf bestaande diabetes moeten onder passende glykemiecontrole staan voordat en terwijl ze teprotumumab krijgen (zie rubriek 4.8). Bloedglucosemonitoring wordt aanbevolen tot 6 maanden na afronding van de behandeling met teprotumumab.

Exacerbatie van vooraf bestaande inflammatoire darmziekte (IBD)

Teprotumumab kan een exacerbatie geven van vooraf bestaande inflammatoire darmziekte (IBD). Patiënten met IBD moeten worden gemonitord op een opvlamming van de ziekte. Als een IBD-exacerbatie wordt vermoed, moet stopzetten van de behandeling worden overwogen. Patiënten met vooraf bestaande inflammatoire darmziekte werden uitgesloten van klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste toediening van teprotumumab (zie rubriek 4.6).

Aanvullende voorzorgen bij gebruik

Patiënten moet worden geadviseerd om te stoppen met roken en geluiden met een hoge intensiteit te vermijden tijdens de behandeling met teprotumumab. Daarnaast moet de bloeddruk goed onder controle zijn voorafgaand aan en tijdens de behandeling met teprotumumab.

Educatief materiaal

Alle artsen die TEPEZZA willen voorschrijven, moeten het educatief materiaal voor zorgprofessionals hebben ontvangen en zich de inhoud eigen hebben gemaakt. Artsen moeten de voordelen en risico's van dit geneesmiddel met de patiënt bespreken en deze de patiëntengids geven. Patiënten moeten onmiddellijk medische hulp inschakelen indien ze tijdens de behandeling tekenen of symptomen ervaren van gehoorvermindering. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en moeten hun behandelend arts onmiddellijk op de hoogte stellen in geval van een zwangerschap.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 1,05 mg polysorbaat 20 in elke 10,5 ml gereconstitueerd volume. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Omdat teprotumumab uit de circulatie wordt geklaard door proteolytisch katabolisme, worden geen metabole interacties met andere geneesmiddelen verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie (methoden die leiden tot een percentage zwangerschappen van minder dan 1%) gebruiken voorafgaand aan de start van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van teprotumumab.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van teprotumumab bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Op basis van het werkingsmechanisme van remming van insulineachtige groeifactor-1-receptor (IGF-1R) en de teratogene effecten die zijn waargenomen in ontwikkelingsonderzoeken bij dieren, kan teprotumumab congenitale malformaties zoals foetale groeibeperking en ontwikkelingsafwijkingen veroorzaken bij toediening tijdens de zwangerschap (zie rubriek 5.3). TEPEZZA is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Wanneer een patiënt tijdens het gebruik van TEPEZZA zwanger wordt, moet de behandeling worden stopgezet en de patiënt op de hoogte worden gebracht van het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of teprotumumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Teprotumumab heeft ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakt bij dieren (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg mag teprotumumab daarom niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van teprotumumab op de vruchtbaarheid bij mensen te beoordelen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Bij vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, zijn menstruatiestoornissen (amenorroe, dysmenorroe, zware menstruele bloeding, hypomenorroe, onregelmatige menstruatie) gemeld tijdens klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TEPEZZA heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en hoofdpijn zijn gemeld bij het gebruik van teprotumumab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn spierspasmen (27,6%), diarree (14,5%), alopecia (13,2%), hyperglykemie (13,2%), vermoeidheid (12,5%), misselijkheid (10,5%) en hoofdpijn (10,5%).

De belangrijkste ernstige bijwerkingen die zijn gemeld, zijn diabetische ketoacidose (0,7%), geleidingsdoofheid (0,7%), doofheid (1,3%), unilaterale doofheid (0,7%), diarree (0,7%), infusiegerelateerde bijwerking (0,7%), diabetes mellitus (2,6%) en inflammatoire darmziekte (0,7%) (zie rubriek 4.4).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en die zijn afgeleid van spontane meldingen worden hieronder weergegeven in tabel 1. De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op 4 placebogecontroleerde onderzoeken met 285 patiënten (teprotumumab = 152 patiënten; placebo = 133 patiënten). De mediane duur van blootstelling van patiënten aan teprotumumab was 148 dagen. De frequenties van bijwerkingen uit klinische onderzoeken zijn gebaseerd op frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken, waarbij een deel van de voorvallen voor een bijwerking andere oorzaken kan hebben dan het geneesmiddel, zoals de ziekte, andere behandelingen of niet-gerelateerde oorzaken.

De bijwerkingen worden weergegeven op basis van systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en op basis van frequentie. Frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende afspraken: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/or-gaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak (> 1/10)	Vaak (> 1/100, < 1/10)	Soms (> 1/1.000, < 1/100)	Zelden (> 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend/kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Infecties en parasitaire aandoeningen		COVID-19			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Diabetes mellitus ¹ , hyperglykemie ¹ , bloedglucose verhoogd ¹ , geglycosyleerde hemoglobine verhoogd ¹ , glucosetolerantie aangetast ¹	Diabetische ketoacidose ¹		Hyperosmolaire hyperglykemische staat ^{1,2}
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Dysgeusie			

Systeem/or- gaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak (> 1/10)	Vaak (> 1/100, < 1/10)	Soms (> 1/1.000, < 1/100)	Zelden (> 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend/kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen		Doofheid, hypoacusis, neurosensorische hypoacusis, autofonie, disfunctie van de buis van Eustachius, openstaande buis van Eustachius, oorongemak, tinnitus	Geleidings- doofheid, unilaterale doofheid, hyperacusis, trommelvlies- aandoening		
Maagdarmstel- selaandoeningen	Diarree, misselijkheid		Inflammatoire darmziekte ¹		
Huid- en onderhuidaan- doeningen	Alopecia	Droge huid, nagelbedstoornis, nagelverkleuring, onychoclasia, madarose	Ingroeide nagel		
Skeletspierstel- sel- en bindweefselaan- doeningen	Spierspasmen				
Voortplantings- stelsel- en borstaandoe- ningen		Amenorroe, hypomenorroe, dysmenorroe, onregelmatige menstruatie, zware menstuele bloeding			
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis- sen	Vermoeidheid				
Onderzoeken		Verlaagd gewicht			
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		Infusiegerelateerde reactie ¹			

¹ Zie onderstaande beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

² Waargenomen in de postmarketingsetting – frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties werden waargenomen bij 3,9% van de patiënten die werden behandeld met teprotumumab en waren alle mild tot matig ernstig en voorbijgaand en werden succesvol behandeld met antihistaminica en/of corticosteroiden, indien nodig. Zie rubriek 4.2 en 4.4 voor hoe moet worden gehandeld in het geval van een infusiegerelateerde reactie.

Verminderd gehoor

In klinische onderzoeken omvat verminderd gehoor onder andere gehoorverlies [hypoacusis (5,3%), tinnitus (3,3%), doofheid (1,3%), neurosensorische hypoacusis (1,3%) en unilaterale doofheid (0,7%),

disfunctie van de buis van Eustachius (1,3%), openstaande buis van Eustachius (1,3%), autofonie (1,3%), hyperacusis (0,7%) en trommelvliesandoening (0,7%)). Eén patiënt (0,7%) met een vooraf bestaand verminderd gehoor meldde een voorval van neurosensorische hypoacusis dat leidde tot stopzetting van teprotumumab. Verder meldde één patiënt (0,7%) met een vooraf bestaand verminderd gehoor een ernstig voorval van geleidingsdoofheid dat eveneens leidde tot stopzetting van teprotumumab. Voor de klinische behandeling van verminderd gehoor, zie rubriek 4.4.

Hyperglykemie

In klinisch onderzoek waren hyperglykemie (5,3%) en bijbehorende bijwerkingen zoals bloedglucose verhoogd (3,3%), diabetes mellitus (2,6%), glucosetolerantie aangetast (1,3%), geglycosyleerde hemoglobine verhoogd (2,0%) mild of matig ernstig van aard en werden deze zo nodig behandeld met behandelingen voor glykemiebeheersing. Diabetische ketoacidose werd één keer gemeld (0,7%) in de klinische onderzoeken, bij een patiënt die een enkele dosis teprotumumab kreeg.

Postmarketinggevallen van hyperosmolaire hyperglykemische staat zijn gemeld. De gevallen van diabetes mellitus, diabetische ketoacidose en hyperosmolaire hyperglykemische staat kwamen allemaal voor bij patiënten met vooraf bestaande diabetes of vooraf bestaande prediabetes, evenals andere comorbiditeiten. Patiënten met diabetes of prediabetes bij baseline kunnen last krijgen van toegenomen hyperglykemische schommelingen omdat insuline- en IGF-1-receptoren homoloog zijn en stroomafwaartse signaleringsroutes delen. Aanbevelingen voor de behandeling van hyperglykemie worden gegeven in rubriek 4.4.

Inflammatoire darmziekte (IBD)

In onderzoek TED01RV kreeg een met teprotumumab behandelde deelnemer, die een vooraf bestaande IBD had, ernstige diarree. Deze ernstige bijwerking (0,7%) leidde tot stopzetting van de behandeling, zie rubriek 4.4.

Alopecia en madarose

In klinische onderzoeken ondervond 13,2% van de patiënten die met teprotumumab werden behandeld alopecia en 2,0% ondervond madarose. De meeste gevallen waren mild. Patiënten kunnen na de behandeling met teprotumumab last krijgen van niet-hersteld haarverlies.

Spierspasmen

In klinische onderzoeken waren spierspasmen de vaakst gemelde bijwerking, die optraden bij 27,6% van de patiënten. Sommige van deze bijwerkingen ontwikkelden zich meer dan 4 maanden na de laatste infusie en duurden meer dan 3 maanden. De meerderheid van de bijwerkingen was mild, van voorbijgaande aard, zelflimiterend en was beheersbaar zonder de noodzaak van onderbreking van de behandeling met teprotumumab.

Onychoclasia

In klinische onderzoeken werd onychoclasia gemeld bij 2,0% van de patiënten en sommige van deze gebeurtenissen duurden langer dan 3 maanden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum voor overdosering van teprotumumab. De behandeling bestaat uit stopzetting van het geneesmiddel en ondersteunende behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, monoklonale antilichamen, ATC-code: L04AG13

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van teprotumumab bij patiënten met TED is niet volledig gekarakteriseerd. Teprotumumab bindt aan IGF-1R en blokkeert de activatie en signalering ervan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van teprotumumab zijn beoordeeld bij 287 patiënten met Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease) in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J en HZNP-TEP-403).

In alle onderzoeken kregen patiënten teprotumumab toegediend als initiële intraveneuze infusie van 10 mg/kg, gevolgd door infusies van 20 mg/kg iedere 3 weken met in totaal 8 infusies.

Patiënten moesten euthyreoidie hebben of een thyroxine- en vrij triiodothyroninegehalte hebben van minder dan 50% boven of onder de normale grenswaarden. Patiënten met opticus neuropathie werden uitgesloten.

Patiënten die immunosuppressieve therapie hadden ondergaan (zoals rituximab, tocilizumab of een ander niet-steroidaal immunosuppressief middel in de 3 maanden voorafgaand aan de screening) en patiënten die in de 4 weken voorafgaand aan de screening orale of intraveneuze steroïden hadden gebruikt, werden niet opgenomen in het onderzoek. Daarnaast werden alle patiënten die orbitale bestraling of een operatie ter behandeling van schildklierziekte hadden ondergaan, uitgesloten van het onderzoek.

Actieve Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease)

In de onderzoeken TED01RV, OPTIC en OPTIC-J werden 225 patiënten van 18 jaar en ouder opgenomen die Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease) hadden (111 gerandomiseerd naar teprotumumab en 114 naar placebo).

Patiënten met actieve Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease) hadden een gemiddelde tijd sinds de diagnose TED van 5,74 maanden, gemiddelde proptosis voor het onderzoeksoog van 22,52 mm en gemiddelde klinische activiteitsscore (Clinical Activity Score, CAS) voor het onderzoeksoog van 5,0.

Bij baseline waren de demografische en ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie van de TED01RV-, OPTIC- en OPTIC-J-onderzoeken: mediane leeftijd 52,0 jaar (spreiding: 20 tot 79); 14,2% van de patiënten was 65 jaar of ouder; 72,4% van de patiënten was vrouw; 76,0% was niet-roker.

Het primaire eindpunt in fase II-onderzoek TED01RV was het algehele responderpercentage, gedefinieerd als het percentage deelnemers met een vermindering van ≥ 2 punten in CAS en een vermindering van ≥ 2 mm in proptosismeting ten opzichte van baseline in het onderzoeksoog, op voorwaarde dat er geen overeenkomende achteruitgang is (toename van ≥ 2 punten in CAS of toename van ≥ 2 mm in proptosis in het andere oog) in week 24.

De werkzaamheidsresultaten van onderzoek TED01RV worden samengevat in tabel 2.

Tabel 2. Overzicht van werkzaamheidsparameters in onderzoek TED01RV in week 24 (ITT-populatie)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Behandelverschil (95%-BI)	p-waarde
Primair eindpunt				
Algeheel responderpercentage, %	69,0	20,0	48,9 (30,2; 67,6)	< 0,001 ^a
Secundaire eindpunten^b				
Proptosis in onderzoeksoog (mm), LS-gemiddelde	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38; -1,92)	< 0,001
CAS in onderzoeksoog, LS-gemiddelde	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17; -0,94)	< 0,001
Verandering ten opzichte van baseline in GO-QoL visueel functioneren, LS-gemiddelde	24,31	9,70	14,61 (4,37; 24,84)	0,006

CAS = klinische activiteitscore; BI = betrouwbaarheidsinterval; ITT = intent-to-treat; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; LS = kleinste kwadraten (Least Squares)

Let op: de getoonde resultaten zijn die van het onderzoeksoog voor algeheel responderpercentage en verandering ten opzichte van baseline voor proptosis.

^a De p-waarde werd verkregen uit een logistisch regressiemodel met behandeling en rokersstatus als covariabelen. Oddsratio van teprotumumab ten opzichte van placebo was 8,86 (95%-BI [3,29; 23,83]).

^b Voor secundaire eindpunten werden de analyseresultaten verkregen uit een gemengd model voor herhaalde metingen (mixed model for repeated measures, MMRM) met een ongestructureerde covariatiematrix met behandeling, rokersstatus, baselinewaarde, bezoek, behandeling per bezoek en bezoek per baselinewaarde-interactie als vaste effecten. Een verandering ten opzichte van baseline van nul werd ingevoerd bij het eerste baselinebezoek voor patiënten zonder beoordelingen na baseline.

Let op: voor GO-QoL-analysevariabelen is een getransformeerde score de som van scores op individuele vragen op een schaal van 0 (slechtste gezondheid) tot 100 (beste gezondheid).

Na 48 weken zonder behandeling hielden 14 van de 29 proptosisresponders (48,3%) in de teprotumumabgroep hun responderstatus en ondervonden 11 van de 29 (37,9%) een terugval. Terugval werd gedefinieerd als een toename in proptosis van ≥ 2 mm vanaf week 24 in het onderzoeksoog.

Het primaire eindpunt in de fase III-onderzoeken OPTIC en OPTIC-J was het proptosis-responderpercentage in week 24 (gedefinieerd als het aandeel patiënten met een vermindering in proptosis van ≥ 2 mm ten opzichte van baseline in het onderzoeksoog, zonder achteruitgang van proptosis (toename van ≥ 2 mm) in het andere oog).

De werkzaamheidsresultaten van de onderzoeken OPTIC en OPTIC-J worden samengevat in respectievelijk tabel 3 en 4.

Tabel 3. Overzicht van werkzaamheidsparameters in onderzoek OPTIC in week 24 (ITT-populatie)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Behandelverschil (95%-BI)	p-waarde
Primair eindpunt				
Proptosis-responderpercentage, %	82,9	9,5	73,5 (58,9; 88,0)	< 0,001 ^a
Secundaire eindpunten				
Algeheel responderpercentage, %	78,0	7,1	70,8 (55,9; 85,8)	< 0,001 ^a
CAS-responderpercentage, %	58,5	21,4	36,0 (17,4; 54,7)	< 0,001 ^a

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Behandelverschil (95%-BI)	p-waarde
Verandering in proptosis ten opzichte van baseline (mm) tot en met week 24, LS-gemiddelde	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77; -1,80)	< 0,001 ^b
Diplopie-responderpercentage, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6; 63,0)	< 0,001 ^a
Verandering ten opzichte van baseline in GO-QoL visueel functioneren, LS-gemiddelde	15,40	2,86	12,54 (3,14; 21,94)	0,010 ^b
Verandering ten opzichte van baseline in GO-QoL uiterlijk, LS-gemiddelde	18,84	0,37	18,47 (9,95; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = klinische activiteitsscore; BI = betrouwbaarheidsinterval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life;

ITT = intent-to-treat; LS = kleinste kwadraten

Let op: de getoonde resultaten zijn die van het onderzoeksoog voor proptosis-responderpercentage, algeheel responderpercentage, CAS-responderpercentage en diplopie-responderpercentage.

Algeheel responderpercentage = algehele responders worden gedefinieerd als deelnemers die een verlaging in CAS van ≥ 2 punten en een vermindering in proptosis van ≥ 2 mm bereiken ten opzichte van baseline, op voorwaarde dat er geen overeenkomende achteruitgang is (toename van ≥ 2 punten/mm) in CAS of proptosis in het andere oog in week 24.

CAS-responderpercentage = CAS-responders worden gedefinieerd als deelnemers bij wie de CAS-score vermindert tot 0 of 1 in week 24.

Diplopie-responderpercentage = diplopie-responders worden gedefinieerd als deelnemers die een verlaging van graad ≥ 1 in diplopie bereiken in het onderzoeksoog zonder verslechtering met ten minste één graad in het andere oog in week 24.

^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test gestratificeerd op tabaksgebruikstatus (roker versus niet-roker).

^b Resultaten verkregen uit een MMRM-analyse (gemengd model voor herhaalde metingen) met een ongestructureerde covariatiematrix inclusief baselinewaarde, tabaksgebruikstatus, behandelgroep, bezoek, bezoek per behandeling en bezoek per baselinewaarde-interacties. Een verandering ten opzichte van baseline van 0 werd ingevoerd bij het eerste bezoek na baseline voor patiënten zonder een enkele waarde na baseline.

^c Uitsluitend beoordeeld op basis van deelnemers die diplopie hadden bij baseline.

Van de 34 proptosisresponders in week 24 had 10 (29,4%) een terugval tijdens de follow-upperiode zonder behandeling van 48 weken. Van de 21 responders die in week 72 werden getest, behielden 19 (90,5%) hun responderstatus.

Tabel 4. Overzicht van werkzaamheidsparameters in onderzoek OPTIC-J in week 24 (ITT-populatie)

	Teprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Behandelverschil (95%-BI)	p-waarde
Primair eindpunt				
Proptosis-responderpercentage, %	88,9	11,1	77,8 (60,7; 94,8)	< 0,0001 ^a
Secundaire eindpunten				
Algeheel responderpercentage, %	77,8	3,7	74,1 (56,9; 91,3)	< 0,0001 ^a
CAS-responderpercentage, %	59,3	22,2	37,0 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Verandering in proptosis ten opzichte van baseline, LS-gemiddelde	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = klinische activiteitsscore; BI = betrouwbaarheidsinterval; ITT = intent-to-treat; LS = kleinste kwadraten

Let op: de getoonde resultaten zijn die van het onderzoeksoog voor proptosis-responderpercentage, algeheel responderpercentage en CAS-responderpercentage.

Algeheel responderpercentage = algehele responders worden gedefinieerd als deelnemers die een verlaging in CAS van ≥ 2 punten en een vermindering in proptosis van ≥ 2 mm bereiken ten opzichte van baseline, op voorwaarde dat er geen overeenkomende achteruitgang is (toename van ≥ 2 punten/mm) in CAS of proptosis in het andere oog in week 24.

CAS-responderpercentage = CAS-responders worden gedefinieerd als deelnemers bij wie de CAS-score vermindert tot 0 of 1 in week 24.

^a p-waarde werd geschat op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel-test aangepast voor de randomisatie-stratificatiefactor (tabaksgebruikstatus).

^b p-waarde is afkomstig van een MMRM-analyse (gemengd model voor herhaalde metingen) met een ongestructureerde variabele-covariabele-matrix inclusief verandering ten opzichte van baselinewaarde als de afhankelijke variabele en de volgende covariabelen: baselinewaarde, behandelgroep, tabaksgebruikstatus, bezoek, bezoek per behandeling en bezoek per baselinewaarde-interacties.

Chronische Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease)

In een fase IV-onderzoek (HZNP-TEP-403) werden 62 patiënten met chronische Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease) opgenomen (42 gerandomiseerd naar teprotumumab en 20 naar placebo). Patiënten met chronische Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease) hadden een gemiddelde tijd sinds de diagnose TED van 5,18 jaar, gemiddelde proptosis voor het onderzoeksoog van 24,40 mm en gemiddelde CAS voor het onderzoeksoog van 0,4. De demografische en ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie bij baseline waren: mediane leeftijd 49 jaar (spreiding: 18 tot 75); 85,5% van de patiënten was jonger dan 65 jaar, 14,5% van de patiënten was 65 jaar of ouder; 80,6% was vrouw en 87,1% was niet-roker.

Het primaire eindpunt in onderzoek HZNP-TEP-403 was de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in proptosis in week 24 in het onderzoeksoog. Het eerste secundaire eindpunt was het proptosis-responderpercentage, gedefinieerd als het percentage deelnemers met een vermindering in proptosis van ≥ 2 mm ten opzichte van baseline in het onderzoeksoog, zonder achteruitgang (≥ 2 mm toename) van proptosis in het andere oog in week 24.

De werkzaamheidsresultaten van HZNP-TEP-403 worden samengevat in tabel 5.

Tabel 5. Overzicht van werkzaamheidsparameters in onderzoek HZNP-TEP-403 in week 24 (intent-to-treat-populatie)

	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Behandelverschil (95%-BI)	p-waarde
Primair eindpunt				
Verandering in proptosis ten opzichte van baseline in week 24, LS-gemiddelde	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28; -0,69)	0,0004 ^a
Secundair eindpunt				
Proptosis-responderpercentage, %	61,9	25,0	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Verandering ten opzichte van baseline in GO-QoL visueel functioneren, LS-gemiddelde	8,73	2,41	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

BI = betrouwbaarheidsinterval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; LS = kleinste kwadraten
 Let op: voor responderpercentages werd een deelnemer waarvoor de beoordeling van week 24 ontbrak beschouwd als een non-responder.

Let op: de getoonde resultaten zijn van het onderzoeksoog voor de verandering in proptosis in week 24 ten opzichte van de baseline en proptosis-responderpercentage.

^a p-waarde is afkomstig van een MMRM-analyse (gemengd model voor herhaalde metingen) met een ongestructureerde variabele-covariabele-matrix inclusief verandering ten opzichte van baselinewaarde als de afhankelijke variabele en de volgende covariabelen: baselinewaarde, behandelgroep, bezoek, bezoek per behandeling en bezoek per baselinewaarde-interacties.

^b p-waarde is afkomstig van Fishers exacte toets. Placebo was de referentiegroep voor de analyse.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met TEPEZZA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

Immunogeniciteit

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek (OPTIC) waarin teprotumumab intraveneus werd toegediend gedurende een periode van 24 weken bij deelnemers met actieve Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease), testte 4,9% (2 van de 41) positief voor bindende antilichamen tegen het geneesmiddel tijdens de post-baselinebezoeken. Er was geen duidelijk gevolg van ADA voor de werkzaamheid, veiligheid of farmacokinetiek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van teprotumumab werd beschreven met een populatiefarmacokinetisch (PK) twee-compartmentenmodel. Op basis van gegevens van 10 gezonde proefpersonen (dosis van 1.500 mg) enkelvoudig intraveneus en 176 patiënten met Graves' orbitopathie (TED, Thyroid Eye Disease) (eerste infusie met 10 mg/kg gevolgd door 7 herhaalde doses van 20 mg/kg iedere 3 weken) volgt teprotumumab een dosisproportionele farmacokinetiek. Na het volgen van het aanbevolen doseringsschema (eerste infusie met 10 mg/kg gevolgd door 7 herhaalde doses van 20 mg/kg iedere 3 weken), waren de gemiddelde (\pm SD) schattingen voor AUC_{ss} -, piek- $C_{max,ss}$ - en dal- $C_{min,ss}$ -concentraties van teprotumumab respectievelijk $139 (\pm 27) \text{ mg}\times\text{uur/ml}$, $675 (\pm 147) \text{ mcg/ml}$ en $159 (\pm 38) \text{ mcg/ml}$.

Distributie

Na het volgen van het aanbevolen doseringsschema voor teprotumumab, was het geschatte gemiddelde (\pm SD) verdelingsvolume van teprotumumab in de farmacokinetische populatie $6,76 (\pm 1,17) \text{ l}$.

Biotransformatie

Het metabolisme van teprotumumab is niet volledig gekarakteriseerd. Naar verwachting wordt teprotumumab echter gemetaboliseerd via proteolyse.

Eliminatie

Na het volgen van het aanbevolen doseringsschema voor teprotumumab was het gemiddelde (\pm SD) voor de klaring van teprotumumab $0,27 (\pm 0,07) \text{ l/dag}$ en voor de eliminatiehalfwaardetijd $22 (\pm 4) \text{ dagen}$ in de farmacokinetische populatie.

Bijzondere patiëntengroepen

Er zijn geen relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van teprotumumab na toediening van teprotumumab op basis van de leeftijd van de patiënt (18 - 80 jaar), geslacht, etniciteit, nierfunctie, bilirubinegehalte, spiegels van aspartaataminotransferase (ASAT) of spiegels van alanine-aminotransferase (ALAT). Er worden geen dosisaanpassingen nodig geacht voor patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses bij java-ape kwamen niet-nadelige, reversibele thymusatrofie, verminderd alkalische fosfatase in serum en lagere gewichtstoename voor bij dieren bij een blootstelling die vergelijkbaar is met de blootstelling van mensen bij de voorgestelde klinische dosis.

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Het carcinogeen of mutageen potentieel van teprotumumab is niet beoordeeld.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen toxiciteit of histopathologische bevindingen van de mannelijke of vrouwelijke reproductieorganen waargenomen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses bij java-aper.

Embryofoetale toxiciteit

In een embryofoetaal-ontwikkelingsonderzoek kregen zeven zwangere java-aper eenmaal per week intraveneus teprotumumab toegediend met één doseringsniveau (8,3 maal de maximale aanbevolen dosis bij mensen gebaseerd op AUC) vanaf dag 20 van de gestatie tot en met het eind van de gestatie. De incidentie van abortus was hoger voor de met teprotumumab behandelde groep (2 op de 7 foetussen, 28,6%) vergeleken met de controlegroep (1/6, 16,7%). Teprotumumab veroorzaakte verminderde foetale groei tijdens de dracht, een verminderd(e) foetusgrootte en -gewicht bij keizersnede, een verminderd(e) placentagewicht en -grootte en een kleiner vruchtwatervolume. Meerdere externe en skeletafwijkingen werden waargenomen bij elke blootgestelde foetus, waaronder misvormd cranium, dicht opeenstaande ogen, micrognathie, puntig worden en versmallen van de neus en ossificatieafwijkingen van de schedelbotten, sternebrae, handwortelbeentjes, voetwortelbeentjes en tanden. De testdosis was de dosis waarbij geen nadelig maternaal effect werd gezien.

Gegeven het werkingsmechanisme van teprotumumab, namelijk de remming van IGF-1R-signalering, kan blootstelling aan teprotumumab schadelijk zijn voor de foetus.

Toxiciteit bij juveniele dieren

Bij juveniele (11-14 maanden oud) java-aper leidde behandeling met teprotumumab gedurende 13 weken tot verminderde botmassa (minerale botmassa en -dichtheid), smallere botten met een dunnere cortex toegeschreven aan verminderde periostale expansie, en verminderde toename van het lichaamsgewicht met enige tekenen van reversibiliteit na 13 weken herstel. Deze bevindingen traden op bij blootstellingen die vergelijkbaar waren met de blootstelling bij volwassen mensen in de voorgestelde klinische dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 20 (E432)
Trehalosedihydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Gelyofiliseerd poeder in ongeopende injectieflacon

3 jaar

Gereconstitueerde en verdunde infusieoplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon is aangetoond gedurende maximaal 4 uur bij bewaaromstandigheden op kamertemperatuur (20 °C - 25 °C) of maximaal 48 uur bij 2 °C tot 8 °C.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de verdunde oplossing in de infuuszak is aangetoond gedurende 24 uur bij bewaaromstandigheden bij 2 °C tot 8 °C gevolgd door 24 uur bij kamertemperatuur (20 °C - 25 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct gebruikt te worden. Indien het niet direct gebruikt wordt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Bij bewaring in de koelkast voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing voorafgaand aan infusie op kamertemperatuur komen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 20 ml van doorzichtig type 1-glas, met een grijze stop (met FluroTec gecoat chloorbutyl) en een aluminium verzegeling met een polypropyleen matrode flip-off dop.

Elke doos bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

TEPEZZA moet worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Na reconstitutie is teprotumumab een nagenoeg kleurloze of lichtbruine, heldere tot opalescente oplossing die vrij is van vreemde deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring voorafgaand aan toediening. De injectieflacon moet worden weggegooid als deeltjes aanwezig zijn of verkleuring wordt waargenomen. Zie rubriek 6.3 voor de stabiliteit na reconstitutie.

Bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening

Stap 1: bereken de dosis (mg) en bepaal het aantal benodigde injectieflacons voor de dosis van 10 of 20 mg/kg gebaseerd op het gewicht van de patiënt. Elke injectieflacon bevat 500 mg teprotumumab.

Stap 2: reconstitueer elke injectieflacon met 10 ml water voor injecties met gebruik van een passende aseptische techniek. Zorg dat de straal verdunningsmiddel niet gericht wordt op het gelyofiliseerde poeder, dat een cake-achtig uiterlijk heeft. Schud de oplossing niet, maar meng deze voorzichtig door de injectieflacon te draaien totdat het gelyofiliseerde poeder is opgelost. De gereconstitueerde oplossing heeft een totaal volume van 10,5 ml. Trek 10,5 ml van de gereconstitueerde oplossing op om 500 mg te verkrijgen. Na reconstitutie is de uiteindelijke concentratie 47,6 mg/ml.

Stap 3: de gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan infusie verder worden verdund met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Gebruik voor het bereiden van de verdunde oplossing infuuszakken van 100 ml voor een dosis van minder dan 1.800 mg en infuuszakken van 250 ml voor een dosis van 1.800 mg of meer. Om een constant volume te behouden in de infuuszak moeten een steriele injectiespuit en naald worden gebruikt om het berekende volume te verwijderen dat overeenkomt met de hoeveelheid gereconstitueerde oplossing die moet worden toegevoegd aan de

infuuszak. Het volume 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing dat wordt opgetrokken, moet worden afgevoerd.

Stap 4: trek het vereiste volume op uit de gereconstitueerde injectieflacon(s) gebaseerd op het gewicht van de patiënt (in kg) en breng dit over in een infuuszak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren. Niet schudden. Bij bewaring in de koelkast voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing voorafgaand aan infusie op kamertemperatuur komen. Voorzichtigheid is geboden om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid waargenomen tussen teprotumumab en zakken en intraveneuze toedieningssets van polyethyleen (PE), polyvinylchloride (PVC), polyurethaan (PUR) of polyolefine (PO).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1941/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING
EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Denemarken

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan het gebruik van TEPEZZA moet de vergunninghouder van iedere lidstaat overeenstemming bereiken met de nationaal bevoegde autoriteit over de inhoud en de vorm van het educatieprogramma, waaronder de communicatiemedia, distributievormen en andere aspecten van het programma.

Het doel van het educatieprogramma is als volgt:

- Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg informeren over het risico op gehoorvermindering en embryofetale toxiciteit.
- Patiënten informeren over het risico op gehoorvermindering en embryofetale toxiciteit.

De vergunninghouder van elke lidstaat waar TEPEZZA op de markt wordt gebracht, moet ervoor zorgen dat alle zorgverleners die werken met patiënten die worden behandeld met TEPEZZA toegang hebben tot het volgende educatiepakket:

- Educatief materiaal voor zorgverleners
- Informatiepakket voor patiënten

Educatief materiaal voor zorgverleners:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor zorgverleners

• Gids voor zorgverleners

- Bekende informatie over de veiligheid van TEPEZZA met betrekking tot gehoorvermindering en embryofetale toxiciteit.
- Beheersing van vroege tekenen en symptomen van gehoorvermindering.
- Voordat besloten wordt over te gaan op een behandeling met TEPEZZA, bespreekt de arts het volgende met de patiënt:
 - TEPEZZA kan verminderd gehoor veroorzaken en aan welke tekenen en symptomen dit te herkennen is.
 - De noodzaak tot monitoring van gehoorvermindering en bijbehorende beheersingsstrategieën.
 - De patiënt moet zo snel mogelijk medisch advies inwinnen als deze veranderingen opmerkt in het gehoor.
 - TEPEZZA kan schadelijk zijn voor een ongeboren baby.
 - Patiënten die een behandeling met TEPEZZA overwegen, moeten hun arts op de hoogte stellen indien ze zwanger zijn.
 - Het belang van de juiste anticonceptie tijdens de behandeling met TEPEZZA.

- Patiënten die worden behandeld met TEPEZZA moeten hun arts onmiddellijk op de hoogte stellen als ze zwanger worden.
- De zorgverlener voorziet de patiënt van de patiëntengids en de bijsluiter.

Het informatiepakket voor patiënten:

- Bijsluiter
- Patiëntengids
- **Patiëntengids:**
 - Beschrijving van het risico op gehoorvermindering en de belangrijkste tekenen en symptomen daarvan.
 - Te ondernemen stappen in geval van tekenen en symptomen van gehoorvermindering.
 - Informatie over de beoordeling die de arts uitvoert om het gehoor voor, tijdens en na behandeling met TEPEZZA te testen.
 - Instructie om medische hulp in te schakelen bij (verergering van bestaande) gehoorproblemen.
 - Informatie over het risico op letsel bij een ongeboren kind.
 - Instructie om de arts op de hoogte te stellen indien de patiënt zwanger is voordat de behandeling met TEPEZZA wordt gestart.
 - Instructies over de juiste anticonceptie tijdens de behandeling met TEPEZZA.
 - Instructie om de arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als de patiënt tijdens de behandeling met TEPEZZA zwanger wordt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TEPEZZA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
teprotumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 500 mg teprotumumab.
Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 47,6 mg/ml teprotumumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 20 (E432), trehalosedihydraat. Zie
bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1941/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille geaccepteerd.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TEPEZZA 500 mg poeder voor concentraat
teprotumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 500 mg teprotumumab.
Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 47,6 mg/ml teprotumumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 20 (E432), trehalosedihydraat. Zie
bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

IV na reconstitutie en verdunning
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het verdunde geneesmiddel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1941/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

TEPEZZA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie teprotumumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is TEPEZZA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is TEPEZZA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

TEPEZZA bevat teprotumumab, een soort eiwit (monoklonaal antilichaam).

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van matige tot erge oogziekte van Graves (Graves' orbitopathie of GO).

Oogziekte van Graves is een auto-immuunziekte waarbij het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) de spieren en het vet rond uw ogen aanvalt. Een eiwit dat IGF-1R heet, is aanwezig in de spieren en het vet rond uw ogen. Bij mensen met oogziekte van Graves activeert het immuunsysteem IGF-1R. Dat zorgt voor ontsteking en zwelling die de ogen naar voren kunnen duwen. Daardoor puilen ze uit. Het kan er ook voor zorgen dat u dubbelziet. In ernstige gevallen kan het zorgen voor blijvende schade aan uw zicht.

De werkzame stof in TEPEZZA, teprotumumab, blokkeert het IGF-1R-eiwit. Daardoor valt uw afweer de spierweefsels en vetweefsels rond de ogen niet aan. Dat helpt zwelling te verminderen, de druk rond de ogen te verminderen en klachten van uw ziekte te verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie de rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie').

Twijfelt u? Overleg dan met uw arts of verpleegkundige voordat u TEPEZZA krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u:

- ooit gehoorproblemen heeft gehad of als u een gehoorapparaat gebruikt
- gevoelig bent voor harde geluiden
- diabetes of prediabetes heeft
- een ontstekingsziekte van uw darmen heeft
- zwanger bent of zwanger wilt worden
- rookt
- ooit hoge bloeddruk heeft gehad

Stop met roken voordat u met de behandeling begint. Uw arts moet misschien uw bloeddruk in de gaten houden voor en tijdens de behandeling.

Uw arts legt de voordelen en risico's van TEPEZZA aan u uit en geeft u een patiëntengids zodat u het risico op gehoorproblemen en het belang van goed werkende voorbehoudsmiddelen tijdens de behandeling beter begrijpt.

Reacties door infusie

U wordt tijdens de infusie en tijdens 90 minuten daarna goed in de gaten gehouden om te controleren of u een reactie op de infusie ontwikkelt. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u klachten van een reactie die komt door infusie ontwikkelt. Vooral als deze na de monitoringsperiode optreden. Een lijst van de klachten van bijwerkingen die komen door infusie is te vinden onder 'Mogelijke bijwerkingen' in rubriek 4.

Hoge bloedsuiker (hyperglykemie)

TEPEZZA kan zorgen voor een verhoging van de hoeveelheid suiker in uw bloed. Vooral als u al diabetes of prediabetes heeft (zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen").

Uw arts of verpleegkundige zal de hoeveelheid suiker in uw bloed controleren voordat u met de behandeling begint, tijdens de behandeling en tot maximaal 6 maanden nadat u gestopt bent. Als uw bloedsuiker met uw huidige medicijnen tegen diabetes niet goed onder controle is, praat dan met uw arts. Het is belangrijk om te zorgen dat uw bloedsuiker goed onder controle is voordat u begint met de behandeling met TEPEZZA.

Gehoörproblemen

TEPEZZA kan zorgen voor gehoorproblemen. Waaronder ernstig gehoorverlies, dat blijvend kan zijn. Klachten van gehoorproblemen worden genoemd onder 'Mogelijke bijwerkingen' in rubriek 4. Als u al gehoorproblemen heeft, kunnen uw klachten erger worden tijdens of na de behandeling. Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u ooit veranderingen opmerkt in uw gehoor.

Zorg dat u tijdens de behandeling geen harde geluiden hoort. Uw gehoor wordt voor het begin van de behandeling, tijdens de behandeling en na het stoppen van de behandeling gecontroleerd met een hoortest.

Uw arts bepaalt of er meer hoortests nodig zijn en zal uw gehoor tijdens 6 maanden na het stoppen van de behandeling controleren. Als u gehoorverlies krijgt waarvoor een medische behandeling nodig is, dat invloed heeft op hoe goed u dagelijkse taken kunt doen, of dat erger wordt, kan uw arts uw behandeling met TEPEZZA stoppen.

Ontstekingsziekte van de darmen

TEPEZZA kan bestaande ontstekingsziekte van de darmen (IBD), ontsteking van de dikke darm en de endeldarm, waaronder colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, erger maken. Als u tijdens de behandeling klachten heeft van het weer actief worden van IBD (zie rubriek 4), vertel dat dan aan uw arts of vraag zo snel mogelijk om medische hulp in.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

TEPEZZA wordt niet geadviseerd voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en het voordeel van dit geneesmiddel zijn niet vastgesteld bij deze groepen patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast TEPEZZA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen zonder recept en kruidengeneesmiddelen. Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt wanneer u geneesmiddelen gebruikt die van invloed kunnen zijn op uw gehoor, zoals:

- sommige antibiotica (bijv. aminoglycosiden of vancomycine),
- geneesmiddelen waar platinum in zit voor de behandeling van kanker,
- plastabletten (lisdiuretica) die worden gebruikt om vochtophoping te verwijderen.

Het gebruik van deze middelen samen met TEPEZZA kan het risico op gehoorproblemen verhogen.

Zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie

Zwangerschap

Denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent. TEPEZZA kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.

Anticonceptie

Als u zwanger kunt worden, moet u goed werkende voorbehoedsmiddelen gebruiken terwijl u behandeld wordt met TEPEZZA en voor minimaal 6 maanden na uw laatste behandeling.

Borstvoeding

Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk komt. Het risico voor de baby die moedermelk krijgt is niet bekend. Bent u van plan om borstvoeding te geven? Vraag uw arts of verpleegkundige dan om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Terwijl u wordt behandeld met TEPEZZA, kunt u last hebben van moe zijn of hoofdpijn hebben. Dit kan invloed hebben op hoe goed u kunt rijden of machines kunt gebruiken. Rijd geen auto en gebruik geen machines als u deze klachten heeft.

TEPEZZA bevat polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 1,05 mg polysorbaat 20 in elke 10,5 ml volume. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Dit geneesmiddel wordt gegeven in een gezondheidszorginstelling onder toezicht van een zorgverlener.

U krijgt 8 infusies iedere 3 weken. De dosis TEPEZZA hangt af van uw lichaamsgewicht.

Een arts of verpleegkundige geeft u dit geneesmiddel als een intraveneuze infusie (infuus in uw ader). Uw arts zal de duur van de infusie bepalen.

Heeft u teveel van dit middel gekregen?

TEPEZZA wordt aan u gegeven door medisch personeel. Het is niet waarschijnlijk dat u te veel krijgt. Als dit gebeurt, zal uw arts u monitoren op klachten van bijwerkingen en deze klachten behandelen als dat nodig is.

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Als u een dosis mist, neem dan direct contact op met uw arts voor advies en maak een andere afspraak om TEPEZZA te krijgen. Uw arts zal besluiten wanneer u uw volgende dosis moet krijgen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop de behandeling met TEPEZZA niet. Tenzij u dit heeft besproken met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen als u een van de volgende klachten heeft tijdens of na de infusie:

Infusiegerelateerde reacties (vaak, komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

U kunt last hebben van klachten als:

- ademhalingsproblemen of pijn op de borst
- rood worden van de huid, blozen of huiduitslag
- (koude) rillingen
- misselijk zijn (nausea)
- licht gevoel in het hoofd
- snelle hartslag
- bewusteloos worden

Neem direct contact op met een arts of ga naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulpafdeling als u een van de volgende klachten heeft:

Erg hoge bloedsuiker (hyperglykemie)

TEPEZZA kan zorgen voor een ongecontroleerd hoge bloedsuiker. Vooral als u al diabetes of prediabetes heeft. Vertel het aan uw arts of verpleegkundige of ga naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulpafdeling als u last krijgt van klachten van erg hoge bloedsuiker, waaronder:

- diabetische ketoacidose (soms, komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) - een mogelijk levensbedreigende ziekte bij mensen met diabetes waarbij te weinig insuline zorgt voor een verhoging van de hoeveelheid suiker in uw bloed en ketonen. Vroege klachten zijn bijvoorbeeld veel dorst hebben en vaker plassen dan normaal. U kunt andere klachten hebben zoals misselijk zijn, overgeven, zich moe of in de war voelen, buikpijn, snellere of diepere ademhaling en fruitige adem.
- hyperosmolaire hyperglykemische staat (niet bekend, frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) - een ernstige ziekte die optreedt wanneer de bloedsuiker een paar dagen of weken lang heel erg hoog is. Dat zorgt voor ernstige uitdroging en in de war zijn.

Neem zo snel mogelijk contact op met een arts als u een van de volgende klachten heeft:

Gehoorproblemen

U kunt last hebben van klachten als:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- gevoel van verstopte oren of druk in het oor (oorongemak)
- gedeeltelijk of totaal gehoorverlies
- rinkelen in de oren of oorsuizen (tinnitus)
- de eigen stem harder horen dan normaal
- gedempt gehoor

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- schade aan het trommelflies
- gevoeliger zijn voor sommige geluiden

Erger worden van ontstekingsziekte van de darmen (soms, komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

De klachten kunnen onder andere het vaker krijgen van dunne ontlasting met buikpijn of buikkrampen zijn, of bloed in uw ontlasting.

Zie ook rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ voor meer informatie.

Andere bijwerkingen:

De meeste van de volgende bijwerkingen zijn mild tot matig.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- spierkrampen
- diarree
- haarverlies
- heel erg moe voelen of geen energie hebben
- misselijk zijn (nausea)
- hoofdpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- droge huid
- verandering in de smaak
- COVID-19
- hoge bloedsuiker
- gewichtsverlies
- diabetes
- splijten of breken van de nagel of loskomen van het nagelbed
- verlies van wenkbrauwen of wimpers
- prediabetes
- verkleuring van de nagel
- een of meerdere keren niet ongesteld worden (menstruatie)
- onregelmatige menstruaties
- zwaardere menstruaties
- lichtere menstruaties
- pijn of krampen tijdens de menstruatie

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- ingroeiende nagel

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

TEPEZZA wordt bewaard door de zorgverleners in het ziekenhuis.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en op het etiket op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is teprotumumab.
- Elke injectieflacon bevat 500 mg teprotumumab.

De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 20 (E432) en trehalosedihydraat. Zie rubriek 2 'TEPEZZA bevat polysorbaat'.

Hoe ziet TEPEZZA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

TEPEZZA is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon met rubberen stop die 500 mg teprotumumab bevat. Het poeder is een wit tot gebroken wit poeder dat wordt geleverd in injectieflacons met 1 dosis. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dosering en wijze van toediening

TEPEZZA moet worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische
techniek om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening

Stap 1: bereken de dosis (mg) en bepaal het aantal benodigde injectieflacons voor de dosis van 10 of 20 mg/kg gebaseerd op het gewicht van de patiënt. Elke injectieflacon TEPEZZA bevat 500 mg teprotumumab.

Stap 2: reconstitueer elke injectieflacon met 10 ml water voor injecties met gebruik van een passende aseptische techniek. Zorg dat de straal verdunningsmiddel niet gericht wordt op het gelyofiliseerde poeder, dat een cake-achtig uiterlijk heeft. Schud de oplossing niet, maar meng deze voorzichtig door de injectieflacon te draaien totdat het gelyofiliseerde poeder is opgelost. De gereconstitueerde oplossing heeft een totaal volume van 10,5 ml. Trek 10,5 ml van de gereconstitueerde oplossing op om 500 mg te verkrijgen. Na reconstitutie is de uiteindelijke concentratie 47,6 mg/ml.

Stap 3: de gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan infusie verder worden verdund met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Gebruik voor het bereiden van de verdunde oplossing infuuszakken van 100 ml voor een dosis van minder dan 1.800 mg en infuuszakken van 250 ml voor een dosis van 1.800 mg of meer. Om een constant volume te behouden in de infuuszak moeten een steriele injectiespuit en naald worden gebruikt om het volume te verwijderen dat overeenkomt met de hoeveelheid gereconstitueerde oplossing die moet worden toegevoegd aan de infuuszak. Het volume 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing dat wordt opgetrokken, moet worden afgevoerd.

Stap 4: trek het vereiste volume op uit de gereconstitueerde injectieflacon(s) gebaseerd op het gewicht van de patiënt (in kg) en breng dit over in een infuuszak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren. Niet schudden. Bij bewaring in de koelkast voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing voorafgaand aan infusie op kamertemperatuur komen. Voorzichtigheid is geboden om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid waargenomen tussen teprotumumab en zakken en intraveneuze toedieningssets van polyethyleen (PE), polyvinylchloride (PVC), polyurethaan (PUR) of polyolefine (PO).

Uiterlijk na reconstitutie

Na reconstitutie is TEPEZZA een nagenoeg kleurloze of lichtbruine, heldere tot opalescente oplossing die vrij is van vreemde deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring voorafgaand aan toediening. Gooi de oplossing weg als deeltjes aanwezig zijn of verkleuring wordt waargenomen.

Bewaren van de gereconstitueerde en verdunde infusieoplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon is aangetoond gedurende maximaal 4 uur bij bewaaromstandigheden op kamertemperatuur (20 °C - 25 °C) of maximaal 48 uur bij 2 °C tot 8 °C.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de verdunde oplossing in de infuuszak is aangetoond gedurende 24 uur bij bewaaromstandigheden bij 2 °C tot 8 °C gevolgd door 24 uur bij kamertemperatuur (20 °C - 25 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct gebruikt te worden. Indien het niet direct gebruikt wordt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Bij bewaring in de koelkast voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing voorafgaand aan infusie op kamertemperatuur komen.

Wijze van toediening

- Dit geneesmiddel moet worden toegediend als intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als intraveneuze push of bolus.
- Voorafgaand aan infusie:
 - moet het poeder worden gereconstitueerd met water voor injecties.
 - moet de gereconstitueerde oplossing verder worden verdund met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie.
- TEPEZZA mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen via dezelfde infuuslijn.
- Tijdens de eerste 2 infusies moet de verdunde oplossing intraveneus worden toegediend gedurende ten minste 90 minuten. Als dit goed wordt verdragen, kan de minimale duur voor daaropvolgende infusies worden verlaagd naar 60 minuten.
- Als infusie gedurende 60 minuten niet goed wordt verdragen, moet de minimale duur voor daaropvolgende infusies 90 minuten blijven, moet de infusiesnelheid worden verlaagd en wordt premedicatie aanbevolen voor daaropvolgende infusies.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.